

**4,4-DIFLUORO-2,3,4,5-TETRAHYDRO-1H-1-BENZAZEPINE DERIVATIVES AND DRUG COMPOSITIONS CONTAINING THEM**

Patent Number: ☐ EP0987264, A4

Publication date: 2000-03-22

Inventor(s): KAWANO NORIYUKI (JP); MATSUHISA AKIRA (JP); SAKUDA SHUICHI (JP); TANAKA AKIHIRO (JP); MURAKAMI TAKESHI (JP); SHIBASAKI KUMIKO (JP)

Applicant(s): YAMANOUCI PHARMA CO LTD (JP)

Requested Patent: ☐ WO9839325

Application Number: EP19980905779 19980305

Priority Number (s): WO1998JP00916 19980305; JP19970052163 19970306

IPC Classification: C07D401/14; C07D403/06; C07D405/06; C07D409/06; C07D413/06; C07D417/06; C07D417/14; A61K31/55

EC Classification: C07D417/06, C07D401/14, C07D403/06, C07D405/06, C07D409/06, C07D413/06, C07D417/14, C07D471/04

Equivalents: AU6120498, ☐ US6340678

Cited patent(s): EP0716083; WO9534540; JP5320135; JP8231512

**Abstract**

4,4-Difluoro-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepine derivatives represented by the following formula (I) or salts thereof: (wherein each of the symbols has the following meaning: ring A: a 5-membered heteroarylene group; ring B: an optionally substituted aryl group or a 5- to 6-membered heteroaryl group; D: a carbonyl group or a lower alkylene group; R<1>: a group represented by formula, NR<3>R<4>, an -O-lower alkyl group, or OH; R<2>: an optionally halogen atom-substituted lower alkyl group, an -O-lower alkyl group, an -S-lower alkyl group, or a -CO-lower alkyl group; R<3>, R<4>: same or different and each is 1) a hydrogen atom, 2) a lower alkyl group (the lower alkyl group may be substituted with OH, an optionally protected amino group, an optionally protected mono-lower alkylamino group, a di-lower alkylamino group, an optionally lower alkyl group-substituted 5- to 7-membered saturated heterocyclic group, a 5- to 6-membered heteroaryl group, or an aryl group), 3) a cycloalkyl group, 4) an optionally lower alkyl group-substituted 5- to 7-membered saturated heterocyclic group, 5) a 5- to 6-membered heteroaryl group, 6) an aryl group, or 7) an optionally substituted 5- to 7-membered nitrogen-containing heterocyclic group formed by integration of the formula, NR<3>R<4> (the 5- to 7-membered nitrogen-containing heterocyclic group may be fused with a benzene ring or with a 5- to 6-membered heteroaryl group); (in the 5- to 7-membered saturated heterocyclic group, the 5- to 7-membered nitrogen-containing heterocyclic group and the 5- to 6-membered heteroaryl group in the above 2), 4), 5) and 7), a group having a cyclic secondary amine may be one wherein the amine is protected); and n: 0, 1 or 2.) The compounds of the present invention exhibit the oxytocin antagonism and are effective in inhibiting threatened premature birth or abortion, or precesarean birth and useful as remedies for dysmenorrhea and so.

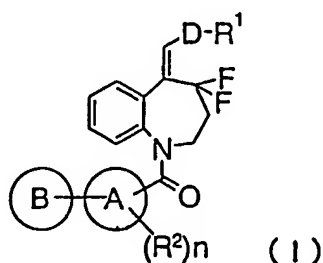
Data supplied from the esp@cenet database - I2



<p>(51) 国際特許分類 C07D 401/14, 403/06, 405/06, 409/06, 413/06, 417/06, 417/14, A61K 31/55</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO98/39325</p> <p>(43) 国際公開日 1998年9月11日(11.09.98)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP98/00916</p> <p>(22) 国際出願日 1998年3月5日(05.03.98)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平9/52163 1997年3月6日(06.03.97)</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 山之内製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.)(JP/JP) 〒103-8411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および</p> <p>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 松久 彰(MATSUHIRA, Akira)(JP/JP) 〒300-1216 茨城県牛久市神谷二丁目34番21号 Ibaraki, (JP) 村上 猛(MURAKAMI, Takeshi)(JP/JP) 〒305-0051 茨城県つくば市二の宮三丁目13番1号 ルーミーにのみや422 Ibaraki, (JP) 作田修一(SAKUDA, Shuichi)(JP/JP) 〒174-0056 東京都板橋区志村三丁目14番5号 志村城山マンション401 Tokyo, (JP)</p>	<p>河野則征(KAWANO, Noriyuki)(JP/JP) 〒305-0051 茨城県つくば市二の宮三丁目13番1号 ルーミーにのみや323 Ibaraki, (JP) 柴崎久美子(SHIBASAKI, Kumiko)(JP/JP) 〒305-0821 茨城県つくば市春日二丁目35番2号 エトワール春日204 Ibaraki, (JP) 田中昭弘(TANAKA, Akihiro)(JP/JP) 〒300-0817 茨城県土浦市永国1150-2 Ibaraki, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 長井省三, 外(NAGAI, Shozo et al.) 〒174-8612 東京都板橋区蓮根三丁目17番1号 山之内製薬株式会社 特許情報部内 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, GH, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>	
<p>(54) Title: 4,4-DIFLUORO-2,3,4,5-TETRAHYDRO-1H-1-BENZAZEPINE DERIVATIVES AND DRUG COMPOSITIONS CONTAINING THEM</p> <p>(54)発明の名称 4,4-ジフルオロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン誘導体及びその医薬組成物</p> <p>(57) Abstract 4,4-Difluoro-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepine derivatives represented by formula (1) or salts thereof (wherein A is 5-membered heteroarylene; B is optionally substituted aryl or 5- or 6-membered heteroaryl; D is carbonyl or lower alkylene; R<sup>1</sup> is -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -O-(lower alkyl) or OH; R<sup>2</sup> is optionally halogenated lower alkyl, -O-(lower alkyl), -S-(lower alkyl) or -CO-(lower alkyl); R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> are each independently hydrogen, lower alkyl or the like; and n is 0, 1 or 2). The above compounds exhibit the oxytocin antagonism and are effective in inhibiting threatened premature birth or abortion, or precesarean birth and useful as remedies for dysmenorrhea and so on.</p> <div style="text-align: center;"> <p>(1)</p> </div>		

(57) 要約

下記一般式(1)で示される4, 4-ジフルオロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン誘導体又はその塩。



(上記式中の記号は、それぞれ以下の意味を有する。

A環：5員ヘテロアリーレン基、

B環：置換可のアリール基又は5～6員ヘテロアリーレン基、

D：カルボニル基又は低級アルキレン基、

R¹：式NR³R⁴で示される基、-O-低級アルキル基又はOH、

R²：ハロゲン原子で置換可の低級アルキル基、-O-低級アルキル基、

-S-低級アルキル基又は-CO-低級アルキル基、

R³、R⁴：同一又は異なって、

1) 水素原子、

2) 低級アルキル基等、

n：0、1又は2)

本発明化合物は、オキシトシン拮抗作用を有し切迫早・流産、帝王切開前の出産の阻止、月経困難症等の治療薬として有用である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AL アルバニア  
AM アルメニア  
AT オーストラリア  
AU オーストラリア  
AZ アゼルバイジャン  
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ  
BB バルバドス  
BE ベルギー  
BF ブルキナ・ファソ  
BG ブルガリア  
BH バ레인  
BR ブラジル  
BY ベラルーシ  
CA カナダ  
CC 中央アフリカ  
CF コンゴ共和国  
CG コンゴ共和国  
CH スイス  
CI コートジボアール  
CM カメルーン  
CN 中国  
CU キューバ  
CY キプロス  
CZ チェコ  
DE ドイツ  
DK デンマーク  
EE エストニア  
ES スペイン

FI フィンランド  
FR フランス  
GB ガバ  
GE グルジア  
GH ガナ  
GM ガンビア  
GN キニア  
GW キニア・ビサウ  
GR ギリシャ  
HU ハンガリー  
ID インドネシア  
IE アイルランド  
IL イスラエル  
IT イタリア  
JP 日本  
KE ケニア  
KG キルギス  
KP 朝鮮  
KR 韓国  
KZ カザフスタン  
LC センチネル  
LI リヒテンシュタイン  
LL リトニア  
LR リベリア  
LS レソト

LT リトアニア  
LU ルクセンブルグ  
LV ラトヴィア  
MC モナコ  
MD モルドバ  
MG マダガスカル  
MK マケドニア  
ML マリ  
MN モンゴル  
MR モリタニア  
MW マラウイ  
MX メキシコ  
NE ニジェール  
NL オランダ  
NO ノルウェー  
NZ ニュージーランド  
PL ポーランド  
PT ポルトガル  
RO ルーマニア  
RU ロシア  
SD スーダン  
SE スウェーデン  
SG シンガポール  
SI スロベニア  
SK スロバキア  
SL シエラレオネ

SN セネガル  
SZ スワジランド  
TG トーゴ  
TH タイ  
TM トルクメニスタン  
TR トルコ  
TT トリニダード・トバゴ  
TW タイワン  
UA ウクライナ  
UG ウガンダ  
US 米国  
UZ ウズベキスタン  
VN ベトナム  
VU ヴニエ  
ZW ジンバブエ

## 明 細 書

## 4, 4-ジフルオロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン誘導体及びその医薬組成物

## 技術分野

本発明は、医薬、特に4, 4-ジフルオロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン誘導体又はその塩及び該誘導体と製薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物に関する。

## 背景技術

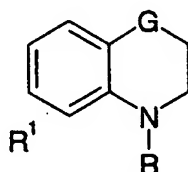
オキシトシンは視床下部で主に合成され、脳下垂体後葉まで神経細胞内を軸索輸送されて分泌されるペプチドホルモンである。脳下垂体後葉からの抽出物が子宮収縮活性、乳汁分泌活性を持つことは古くから知られており、1953年にアミノ酸構造が決定された後、2年後に合成オキシトシンが臨床応用され始めた。オキシトシンはまず、臨床応用が先行し、陣痛をコントロールする薬剤として使用されていたが、オキシトシンによる生体内の生理学的なメカニズムの解析は遅々として進まなかった。その理由としてはオキシトシンが小さなアミノ酸ペプチドであるため血中濃度の測定が難しかったこと、血中や組織中にオキシトシン分解酵素が豊富に含まれること、及びオキシトシン受容体の解析が困難であったこと等が考えられる（産科と婦人科，10：59-65，1995）。

近年、上記2つの古典的生理作用の他に、母性行動、記憶に対する中枢作用、性腺の機能調節に対する作用、脳内の神経伝達物質としての作用、免疫系での作用など、分娩以外にも様々な生理作用を有することが明らかにされた（くすりの解説vol. 30, No. 10：1164-1167，1994）。オキシトシン受容体もクローニングされ（Kimura T et al., Nature, 356：526-529，1992）、受容体の発現を分子生物学的に研究することが可能となった。オキシトシン受容体は主に満期産の陣痛発来例の子宮筋や子宮内膜に多く発現していることが知られている。

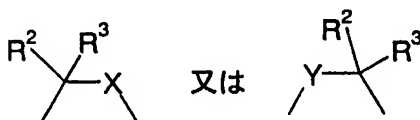
上記子宮筋や子宮内膜のオキシトシン受容体の発現が早産症例において増加していることから、早産時の子宮収縮抑制薬としての効果が期待できることよりオキシト

シン拮抗薬の研究が始められた。現在臨床応用で最も先行している薬剤としてペプチド性オキシトシン拮抗薬であるアトシバン (Atosiban) があり、有意に子宮収縮頻度の低下を認め、その間脈拍や血圧の変化を認めない症例が報告されている (Goodwin TM et al., AM. J. Obstet. Gynecol., 170:474-478, 1994)。アトシバンはオキシトシン受容体のみならず、バソプレシンV<sub>1</sub>受容体においても拮抗作用を有していることが確認されている。

ここで、オキシトシン拮抗薬としては欧州公開公報450761号、特開平5-213865号公報が挙げられる。また、WO95/34540公報には、下記一般式で示されるベンゾヘテロサイクリック誘導体が記載され、バソプレシン作働/拮抗作用について具体的な薬理試験方法並びにその試験結果が記載されている。しかし、オキシトシン拮抗作用については一行記載されているものの、具体的な薬理試験方法や、その試験結果は全く記載されていない。



(式中の記号で、Gは

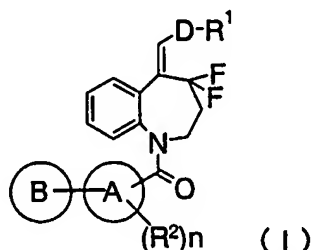


を示し、R<sup>2</sup>は水素原子、・・・(中略)・・・、R<sup>3</sup>は水素原子、・・・(中略)・・・、又はR<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>が共に結合してオキソ基、低級アルキリデン基、低級アルコキシ置換低級アルキリデン基、低級アルコシカルボニル基置換低級アルキリデン基又はフェニル基置換低級アルキリデン基を形成してもよい、Xはメチレン基、単結合、式=CH-基又はNR<sup>14</sup>で示される基であり、他は上記公報参照。)

#### 発明の開示

本発明者等は、オキシトシン拮抗作用を有する化合物を鋭意探索したところ、新規な4, 4-ジフルオロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン誘導体が強いオキシトシン拮抗作用を有することを見だし本発明を完成した。

すなわち本発明は、オキシトシン拮抗作用を有する下記一般式(1)で示される4,4-ジフルオロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン誘導体又はその塩に関する。また、当該4,4-ジフルオロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン誘導体又はその塩と製薬学的に許容される担体を含む有する医薬組成物、特にオキシトシン拮抗薬に関する。



(上記式中の記号は、それぞれ以下の意味を有する。

A環：5員ヘテロアリーレン基、

B環：置換可のアリール基又は5～6員ヘテロアリール基、

D：カルボニル基又は低級アルキレン基、

R¹：式NR³R⁴で示される基、-O-低級アルキル基又はOH、

R²：ハロゲン原子で置換可の低級アルキル基、-O-低級アルキル基、

-S-低級アルキル基又は-CO-低級アルキル基、

R³、R⁴：同一又は異なって、

- 1) 水素原子、
- 2) 低級アルキル基（該低級アルキル基はOH、保護可のアミノ基、保護可のモノ-低級アルキルアミノ基、ジ-低級アルキルアミノ基、低級アルキル基で置換可の5～7員飽和ヘテロ環基、5～6員ヘテロアリール基又はアリール基で置換されていてもよい）、
- 3) シクロアルキル基、
- 4) 低級アルキル基で置換可の5～7員飽和ヘテロ環基、
- 5) 5～6員ヘテロアリール基、
- 6) アリール基又は
- 7) 式NR³R⁴が一体となって置換可の5～7員含窒素ヘテロ環基（該5～7員含窒

素ヘテロ環基はベンゼン環若しくは5～6員のヘテロアリアル基と縮合していてもよい)、

(上記2)、4)、5)、7)に記載の該5～7員飽和ヘテロ環基、5～7員含窒素ヘテロ環基、及び5～6員ヘテロアリアル基中、環状第2アミンを有する基は該アミンが保護されていてもよい)、

n : 0、1又は2)

本発明化合物は(置換)メチリデン基が置換したアゼピン環炭素原子に隣接する環炭素原子にジフルオロ基を有する点に化学構造上の特徴を有する。本発明化合物は、ジフルオロ基を有することにより異性化することなく生体内においても十分な安定性を有する。

本発明の好ましい化合物としては、 $R^1$ が式 $NR^3R^4$ で示される基であり、例えば $R^3$ 又は $R^4$ が低級アルキル基で置換可の5～7員飽和ヘテロ環基若しくは5～6員ヘテロアリアル基、式 $NR^3R^4$ が一体となって置換可の5～7員含窒素ヘテロ環基等が挙げられる。更に好ましい化合物として $R^2$ がハロゲン原子で置換可の低級アルキル基等が挙げられる。

以下に本発明化合物(1)を更に詳細に説明する。本明細書の一般式の定義において特に断らない限り、「低級」なる用語は、炭素数1～6個の直鎖状又は分枝状の炭素鎖を意味する。「低級アルキレン基」としては、炭素数1～6個のアルキレン基であり、好ましい基としては、メチレン基、エチレン基、プロピレン基、ブチレン基等である。

「5員ヘテロアリーレン基」としては、5員単環ヘテロアリアルから結合手が2つ存在する環基であり、具体的にはフランジイル、チオフェンジイル、ピロールジイル、イミダゾールジイル、チアゾールジイル、オキサゾールジイル、ピラゾールジイル、イソチアゾールジイル、イソオキサゾールジイル、オキサジアゾールジイル、チアジアゾールジイル、トリアゾールジイル、テトラゾールジイル等が挙げられる。好ましくは、フランジイル、チオフェンジイル、イミダゾールジイル、チアゾールジイル、オキサゾールジイル、ピラゾールジイル、イソオキサゾールジイル、トリアゾールジイルである。特に好ましくはチアゾールジイル、イミダゾールジイル、ピラゾールジイルである。

イルである。

「シクロアルキル基」としては、好ましくは炭素数 3～8 のシクロアルキル基であり、具体的にはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等が挙げられる。

「アリール基」としては、炭素数 6～14 のアリール基が好ましく、具体的には、フェニル、トリル、キシリル、ビフェニル、ナフチル、インデニル、アントリル、フェナントリル等が挙げられる。好ましくはフェニル又はナフチルであり、特に好ましくはフェニルである。

「置換可のアリール基」の置換基としては、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換可の低級アルキル、OH、低級アルコキシ、低級アルカノイル、ニトロ、シアノ、アミノ等が挙げられる。

「5～6員ヘテロアリール基」としては、具体的には、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル等の5員ヘテロアリール、ピリジル、ピリミジル、ピリダジニル、ピラジル、トリアジル等の6員ヘテロアリール等が挙げられる。

「低級アルキル基」としては、具体的には例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、1, 2-ジメチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、1, 1-ジメチルブチル、1, 2-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、1, 3-ジメチルブチル、2, 3-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、1-エチルブチル、2-エチルブチル、1, 1, 2-トリメチルプロピル、1, 2, 2-トリメチルプロピル、1-エチル-1-メチルプロピル、1-エチル-2-メチルプロピル等が挙げられる。好ましくは、炭素数 1～4 のアルキルであり、特に好ましくは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルである。

「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子を意味する。

「ハロゲン原子で置換可の低級アルキル基」としては、未置換の低級アルキル、又



は低級アルキルの1乃至複数個の水素原子がハロゲン原子で置換された基を示し、ハロゲン原子で置換された低級アルキル基として具体的にはフルオロメチル、クロロメチル、ブロモメチル、ヨードメチル、1-クロロエチル、2-クロロエチル、ジクロロメチル、トリフルオロメチル、ジクロロブロモメチル等が挙げられる。好ましくはトリフルオロメチルである。

「5～7員飽和ヘテロ環基」としては、具体的にはピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホルル、チオモルホルル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチエニル、オキサチオラニル、アゼバニル、ジアゼバニル等が挙げられる。好ましくはピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホルル、ジアゼバニルである。

「5～7員含窒素ヘテロ環基はベンゼン環若しくは5～6員のヘテロアリール基と縮合していてもよい」とは、「5～7員含窒素ヘテロ環基」及び「ベンゼン環若しくは5～6員のヘテロアリール基と縮合された5～7員含窒素ヘテロ環基」を示し、「5～7員含窒素ヘテロ環基」としては、具体的にはピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、アゼバニル、モルホルル、チオモルホルル、ジアゼバニル等が挙げられる。好ましくはピペリジニル、ピペラジニル、モルホルル、チオモルホルル、ジアゼバニルである。

「ベンゼン環若しくは5～6員のヘテロアリール基と縮合された5～7員含窒素ヘテロ環基」としては具体的には、インドリニル、ベンゾイミダゾリジニル、ベンゾピラゾリジニル、ベンゾピペリジニル、ベンゾピペラジニル、ベンゾアゼビニル等のベンゼン環縮合含窒素飽和環、テトラヒドロナフチリジニル、テトラヒドロピリドアゼビニル、テトラヒドロイミダゾピリジニル、テトラヒドロイミダゾピリミジニル等の5～6員のヘテロアリール基縮合含窒素ヘテロ環基等が挙げられ、好ましくはテトラヒドロナフチリジニル、テトラヒドロピリドアゼビニル、テトラヒドロイミダゾピリジニルである。

「 $\text{NR}^3\text{R}^4$ が一体となって置換可の5～7員含窒素ヘテロ環基」の置換基としては、(1)オキソ、(2)OH、(3)低級アルキリデン（該低級アルキリデンはカルバモイル、カルボキシル若しくは低級アルコキシカルボニルで置換されていてもよい）、(4)低級アルコキシ（該低級アルコキシは低級アルコキシカルボニル若しくはカルボキシルで置換されていてもよい）、(5)カルボキシル、(6)低級アルコキシカルボニル、(7)

カルバモイル（該カルバモイルは、低級アルコキシカルボニル若しくはカルボキシルで置換されていてもよい低級アルキル、又は低級アルコキシで置換されていてもよい）、(8)低級アルカノイル（該低級アルカノイルは低級アルコキシカルボニル若しくはカルボキシルで置換されていてもよい）、(9)アミノ（該アミノは、低級アルコキシカルボニル、低級カルバモイル若しくはカルボキシルで置換されていてもよい低級アルキル、又は低級アルコキシカルボニル若しくはカルボキシルで置換されていてもよい低級アルカノイルで置換、又は保護されていてもよい）、(10)イミノ（該イミノはOH、置換されていてもよい低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、又は低級アルキルで置換されていてもよいアミノで置換されていてもよい低級アルカノイルオキシで置換されていてもよい。置換されていてもよい低級アルコキシの置換としては、低級アルコキシカルボニル、カルボキシル、低級アルキルで置換されていてもよいアミノアルキルで置換されていてもよい低級カルバモイル、飽和ヘテロ環、又は保護されていてもよいヘテロアリール等が挙げられる）、(11)低級アルキルで置換可のアリール、(12)ヘテロアリール、(13)モルホリル、(14)シクロアルキル、(15)低級アルカノイルで置換されていてもよいヒドラゾン、(16)置換されていてもよいヒドラジノ、(17)低級アルコキシカルボニル若しくはカルボキシルで置換されていてもよい低級アルケニル、(18)低級アルキル（該低級アルキルは、OH、OHで置換可の低級アルコキシ（該低級アルコキシは低級アルコキシカルボニル若しくはカルボキシルで置換されていてもよい）、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル（該カルバモイルは置換されていてもよい低級アルキルで置換されていてもよい。ここで、置換されていてもよい低級アルキルの置換としては、低級アルコキシカルボニル、カルボキシル若しくは低級アルキルで置換されていてもよいアミノ等が挙げられる）、シアノ、アミノ（該アミノは低級アルキルで置換、又は保護されていてもよい）、モルホリル、低級アルカノイルオキシ、OHで置換されていてもよいイミノ、置換、または保護されていてもよいヘテロアリールで置換されていてもよい）等が挙げられる。好ましくは、(1)OH、(2)カルバモイル、(3)カルボキシル、(4)アミノ（該アミノは低級アルキル若しくは低級アルカノイルで置換されていてもよい）、(5)オキソ、(6)イミノ（該イミノはOH、低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、カルボキシルで置換されてもよい低級アルコキシで置換されていてもよい）、(7)低級アルコキシカルボニルで置換されてもよい低級アルカノイル、(8)カルボキシルで置換され

てもよい低級アルコキシ、(9)カルボキシルで置換されてもよい低級アルケニル、(10)低級アルカノイルで置換されてもよいヒドラゾン、又は(11)低級アルキル（該低級アルキルは、OH、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、アミノ（該アミノは低級アルキルで置換されていてもよい）、カルボキシル、カルバモイルで置換されていてもよい）である。

「保護可のアミノ基」、「保護可のモノー低級アルキルアミノ基」の保護基、さらには「環状第2アミンを有する基は該アミンが保護されていてもよい」の保護基としては、当業者が通常使用するアミノ基の保護基を意味し、代表的なものとしてはホルミル、アセチル、トリフルオロアセチル、プロピオニル、メトキシアセチル、メトキシプロピオニル、ベンゾイル、チエニルアセチル、チアゾリルアセチル、テトラゾリルアセチル、チアゾリルグリオキシロイル、チエニルグリオキシロイル等のアシル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等の低級アルコキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル等のアラルキルオキシカルボニル、メタンスルホニル、エタンスルホニル等の低級アルカンスルホニル、トシル、ベンジル、p-ニトロベンジル、ベンズヒドリル、トリチル等のアラルキル、トリメチルシリル等のトリ低級アルキルシリル等が挙げられる。

本発明化合物は塩を形成する場合があります、酸付加塩としては塩酸、臭化水素酸、よウ化水素酸、硫酸、硝酸、りん酸等の無機酸との酸付加塩、ぎ酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、イソ酪酸、吉草酸、イソ吉草酸、ピバル酸、しゅう酸、マロン酸、こはく酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、くえん酸、りんご酸、酒石酸、炭酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、グルタミン酸、アスパラギン酸などの有機酸との酸付加塩等が挙げられる。塩基付加塩との塩はナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等の無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン、アンモニア等の有機塩基、リジン、オルニチン等の塩基性アミノ酸との塩基等が挙げられる。

本発明化合物は共役二重結合に基づく互変異性体が存在し、ベンゾアゼピン環に結合する置換メチリデン基は(Z)体が好ましい。又、本発明化合物の置換基の種類によっては、不斉炭素の存在に基づく光学異性体、ヒドロキシイミノ基、低級アルコキ

シイミノ基や低級アルカノイルオキシミノ基の存在に基づく異性体が存在する場合がある。本発明にはこれら異性体の分離されたものあるいはその混合物の全てが含まれる。

また、本発明化合物は、その理化学的性質あるいは製造条件によって、水和物、エタノール等との溶媒和物、あるいは結晶多形をなす種々の結晶形を有する物質として単離されることが考えられる。本発明にはこれら水和物、エタノール等との溶媒和物、及び種々の結晶形の物質の全てが含まれる。

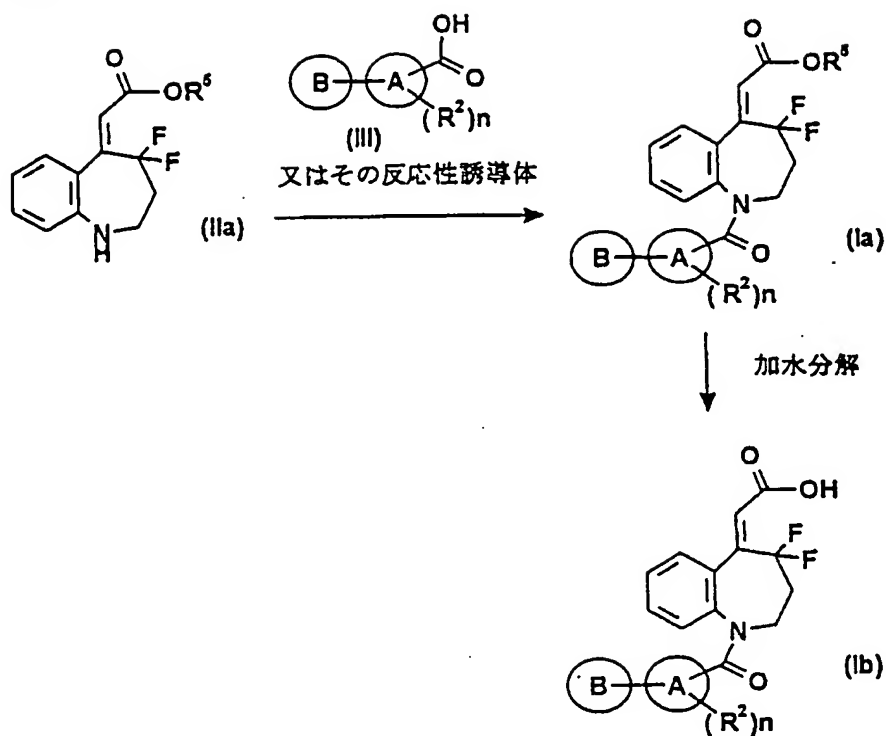
#### (製造法)

本発明化合物 (1) は、その基本骨格あるいは置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の合成法を適用して製造することができる。以下にその代表的な製造法について説明する。

なお、その合成の際原料化合物又は本発明化合物の官能基を適当な保護基で保護して反応に供することもできる。このような保護基としては例えばグリーン (Greene) 及びウツツ (Wuts) 著、「Protective Groups in Organic Synthesis」第2版記載の保護基等を挙げることができ、反応条件に応じて適宜用いることができる。また、アルデヒドはアセタールとして反応させた後、アルデヒド基に戻すことができる。

## 第一製法

## 第一工程



(式中、A環、B環、 $R^2$ 及び $n$ は前記の意味を示す。 $R^5$ は水酸基の保護基を示す。)

本製造法は一般式(IIa)で示されるベンゾアゼピン化合物と一般式(III)で示されるカルボン酸又はその反応性誘導体とを反応させるアミド化反応を行うことにより、本発明化合物(Ia)を合成し、更に加水分解することにより本発明化合物(Ib)を製造する方法である。

化合物(III)で示される反応性誘導体としては、カルボン酸のメチルエステル、エチルエステル、イソブチルエステル、tert-ブチルエステル等の通常のエステル、酸クロライド、酸ブロマイドの如き酸ハライド、酸アジド、2,4-ジニトロフェノール等のフェノール系化合物や1-ヒドロキシコハク酸イミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等のN-ヒドロキシルアミン系化合物等と反応させて得られる活性エステル、対称型酸無水物、アルキル炭酸ハライド等のハロカルボン酸アルキルエステルやピバロイルハライド等と反応させて得られる有機酸系混合酸無水物や塩化ジフェニルホスホリル、N-メチルモルホリンとを反応させて得られるリン酸系混合酸無水物等の混合酸無水物等が挙げられる。

又、カルボン酸を遊離酸で反応させるとき、又は活性エステルを単離せずに反応させるときなど、ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）、1, 1'-カルボニルジイミダゾール（CDI）、ジフェニルホスホリルアジド（DPPA）、ジエチルホスホリルシアニドや1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド・塩酸塩（WSC・HCl）等の縮合剤を使用するのが好適である。

特に本発明においては酸クロライド法、活性エステル化剤と縮合剤との共存下に反応させる方法や通常のエステルをアミン処理する方法が、簡便容易に本発明化合物としますので便利である。

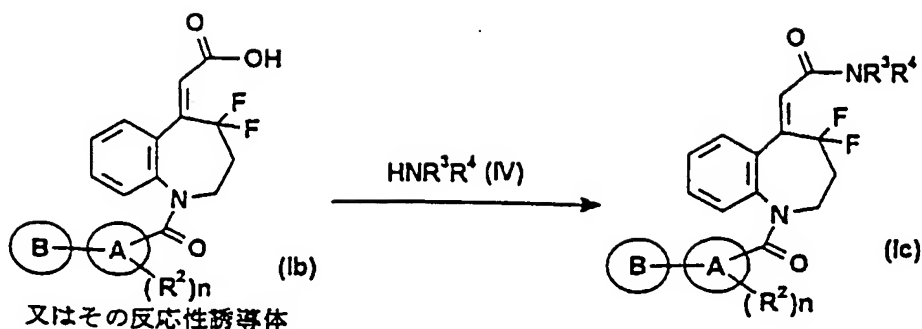
反応は使用する反応性誘導体や縮合剤等によっても異なるが、通常ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、エーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、酢酸エチル等のエステル類、N, N-ジメチルホルムアミドやジメチルスルホキシド等の反応に不活性な有機溶媒中、反応性誘導体によっては冷却下、冷却下乃至室温下、又は室温下乃至加熱下に行われる。

尚、反応に際して、ベンゾアゼピン化合物（11a）を過剰に用いたり、N-メチルモルホリン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N, N-ジメチルアニリン、ピリジン、4-（N, N-ジメチルアミノ）ピリジン、ピコリン、ルチジン等の塩基の存在下に反応させるのが反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。ピリジンは溶媒とすることもできる。

化合物（1a）から加水分解を行い化合物（1b）を合成する反応では前記不活性溶媒やメタノール、エタノール等のアルコール系溶媒と水との混合溶媒で酸又は塩基の適当な触媒の存在下、冷却下、冷却下乃至室温下、又は室温下乃至加熱下に加水分解を行う。

R<sup>5</sup>の水酸基の保護基として当業者が通常使用する水酸基の保護基を意味し代表的なものとしては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、tert-ブチル基等の低級アルキル基、上記低級アルキル基の任意の水素原子が低級アルコキシ基で置換された低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルコキシ低級アルキル基、ベンジル基等のアリールメチル基、ベンゾイル基若しくは低級アルカノイル基等のアシル基等が挙げられる。

## 第二工程

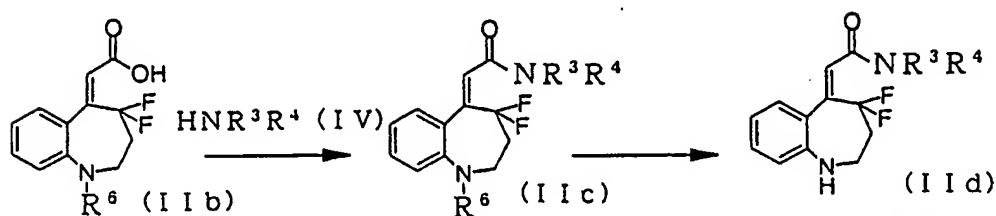


(式中、A環、B環、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $n$ は前記の意味を示す。)

本製造法は化合物(Ib)と一般式(IV)で示されるアミンとを反応させることにより、本発明化合物(Ic)を製造する方法である。本工程の反応条件は第一製法第一工程に示すアミド化反応と同様である。

## 第二製法

## 第一工程



$R^6$  : 水素原子又は保護基

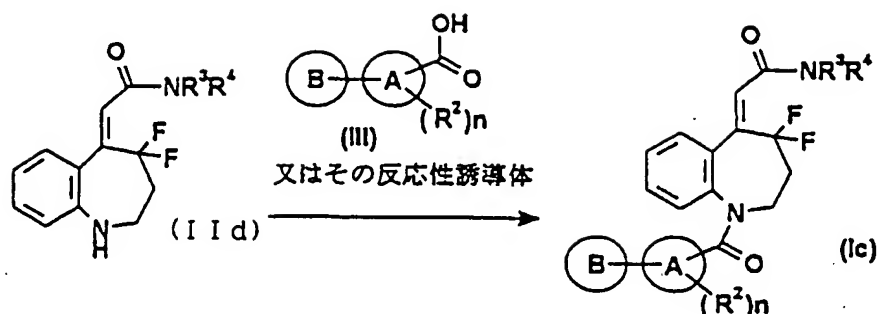
$R^6$ が保護基の場合は続けて脱保護

(式中、 $R^3$ 及び $R^4$ は前記の意味を、 $R^6$ は水素原子又は保護基を示す。)

本製造法は化合物(IIb)と一般式(IV)で示されるアミンとを反応させることにより、化合物(IIc)を製造する方法である。本工程の反応条件は第一製法第一工程に示すアミド化反応と同様である。

特に本発明においては活性エステル化剤と縮合剤との共存下に反応させる方法や通常のエステルをアミン処理する方法が簡便容易である。 $R^6$ が保護基である場合は、必要に応じ続けて常法により脱保護し、(II d)を製造することができる。

## 第二工程



(式中、A環、B環、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $n$ は前記の意味を示す。)

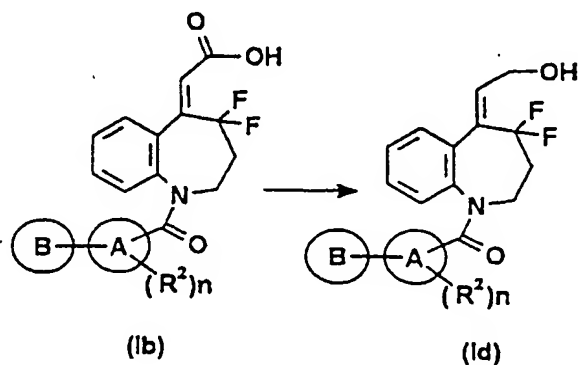
本製造法は化合物(IId)と一般式(III)で示されるカルボン酸又はその反応誘導体とを反応させることにより、本発明化合物(Ic)を製造する方法である。

本工程の反応条件は第一製法第一工程に示すアミド化反応と同様である。

特に本発明においては酸クロライド法が簡便容易である。

## 第三製法

## 第一工程



(式中、A環、B環、 $R^2$ 及び $n$ は前記の意味を示す。)

本製造法は化合物(Ib)をエステル化の後、還元化することにより本発明化合物(IId)を製造する方法である。

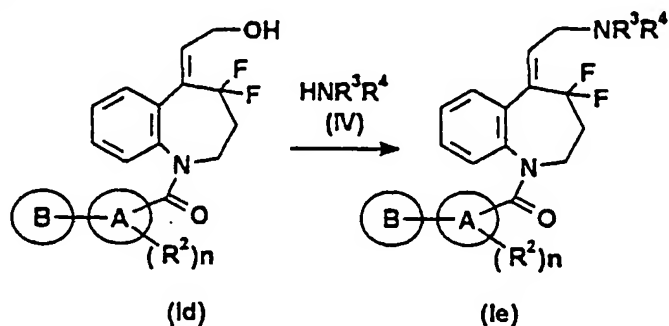
エステル化反応は1-ヒドロキシコハク酸イミド等のN-ヒドロキシアミン系化合物等を用い、第一製法第一工程で示した縮合剤の存在下、前記不活性溶媒中、冷却下、冷却下乃至室温下、又は室温下乃至加熱下(還流下)攪拌しながら行われる。

還元化反応は還元剤(例えば、水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナト



リウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ジイソブチルアルミニウム等)を用いてアルコール又は前記不活性溶媒中、冷却下、冷却下乃至室温下、又は室温下乃至加熱下(還流下)攪拌しながら行なわれる。

## 第二工程



(式中、A環、B環、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $n$ は前記の意味を示す。)

本製造法は化合物(I d)をスルホン酸エステル化の後、一般式(IV)で示されるアミンとを反応させることにより、本発明化合物(I e)を製造する方法である。

スルホン酸エステル化反応はトシル酸ハライド、メタンスルホン酸ハライド等のスルホニル化剤の試薬を用い、前記不活性溶媒中、冷却下、冷却下乃至室温下、又は室温下乃至加熱下(還流下)攪拌しながら行われる。又、反応を促進させるために塩基(例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等の無機塩基、トリエチルアミン等の有機塩基)を添加することも可能である。

アミノ化反応は前記不活性溶媒中、冷却下、冷却下乃至室温下、又は室温下乃至加熱下(還流下)攪拌しながら行われる。又、反応を促進させるためにヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム等を添加することも可能である。

## (その他の製造法)

本発明化合物は上記製法の外、種々の置換基の変換により製造することもできる。例えば、式 $NR^3R^4$ である化合物中、 $R^3$ 、 $R^4$ がアルキル基系の置換基である化合物、又は式 $R^3$ 、 $R^4$ が一体となって置換可の5～7員含窒素ヘテロ環基であって該ヘテロ環基の窒素原子に置換基がある化合物は、対応するアルキルハライド又はアルキルスルホネート化合物を対応するアミンで反応させる常法のN-アルキル化反応により行うことができる。具体的には、アルキルハライド又はアルキルスルホネート化合物

と反応対応量のアミンとを前記不活性溶媒中、冷却下、冷却下乃至室温下、又は室温下乃至加熱下（還流下）攪拌しながら行なわれる。又、反応を促進させるために塩基（例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等の無機塩基、トリエチルアミン等の有機塩基）を添加することも可能である。

又、芳香族アミノ化合物は対応するニトロ化合物を常法によって還元することにより製造できる。更に、低級アルキル基で置換された化合物は上記のN-アルキル化の常法を適用して製造可能であり、加えて飽和環を有する化合物は対応するジハライドを用いて上記のN-アルキル化を適用して製造することもできる。

末端にアミン構造を有する化合物は、前記第三製法第二工程に示すアミノ化反応によって対応する水酸基を有する化合物より製造することもできる。又、ヒドロキシム又はアルコキシム構造を有する化合物は、常法により、対応するカルボニル基を有する化合物とヒドロキシルアミン又はアルコキシルアミンの縮合反応により製造できる。更に、アシルオキシイミノ化合物は対応するヒドロキシム化合物を常法によってアシル化することにより製造できる。加えて、 $\text{NR}^3\text{R}^4$ にアセチルピペリジノ基を有する化合物は、常法により、対応するN-メトキシ-N-メチルカルバモイル基で置換されたピペリジノ基を有する化合物より製造できる。

本発明化合物の内、「保護可のアミノ基」、「保護可のモノ-低級アルキルアミノ基」の保護基、さらには「環状第2アミンを有する基は該アミンが保護されていてもよい」の保護基の除去は上記グリーンら著のような常法に従えばよい。また、末端にヒドラゾン構造又はエーテル構造を有する化合物は、それぞれ、常法のヒドラゾン化反応又はO-アルキル化反応により製造できる。

このようにして製造された本発明化合物は、遊離のまま、又は常法による造塩処理を施し、その塩として単離・精製される。単離・精製は抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等の通常の化学操作を適応して行われる。

各種の異性体は異性体間の物理化学的な性質の差を利用して常法により単離できる。例えば、ラセミ化合物は一般的なラセミ分割法により〔例えば、一般的な光学活性酸（酒石酸等）とのジアステレオマー塩に導き、光学分割する方法等〕立体的に純粋な異性体に導くことができる。また、ジアステレオマーの混合物は、例えば分別結晶化又はクロマトグラフィー等により分離できる。また、光学活性な化合物は適当な光学活性な原料を用いることにより製造することもできる。

### 産業上の利用可能性

本発明の一般式(1)で示される4,4-ジフルオロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン誘導体又はその塩は、オキシトシン拮抗作用を有することより、切迫早・流産、帝王切開前の出産の阻止、月経困難症、子宮平滑筋収縮抑制、乳汁放出抑制等の治療薬として有用である。又、オキシトシン拮抗薬として子宮内膜症(Adv. Exp. Med. Biol., 395:491-493, 1995)、摂食調節(Neurosci. Biobehav. Rev., 15:217-231, 1991)、記憶障害(Eur. J. Pharmacol., 94:125-131, 1983, J. Pharmacol. Exp. Ther., 241:268-274, 1987)、Na利尿(J. Pharmacol. Exp. Ther., 246:603-609, 1988)、糖代謝調節(Acta. Physiol. Scand., 144:355-359, 1992)、前立腺肥大(Adv. Exp. Med. Biol., 395:529-538, 1995)、乳癌(Endocrinology, 137:773-779, 1996)等の適応症も考えられ、加えて現時点の研究において卵巣における排卵・黄体機能調節(J. Reprod. Fert., 91:49, 1991, J. Reprod. Fert., 90:625, 1990)、精子輸送調節(医学生理学展望 原書 14版, 1990)、性行動の調節(J. Clin. Endocrinol. Metab., 64:27, 1987, Neurosci. Biobehav. Rev., 16:131-144, 1992)、母性行動の調節(Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89:5981, 1992)等の機能にも関与することが挙げられる。本発明化合物の効果は以下の試験により確認された。

### オキシトシン受容体結合試験

(Oxytocin receptor binding assay)

子宮膜調製はソロッフらの方法(J. Biol. Chem., 249:1376, 1974)に準じて、結合試験はペティボーンらの方法(Endocrinology, 125:217, 1989)に準じて行った。ジエチルスチベストロール ジブ

ロピオネート]を0.3mg/kg腹腔内投与し18~24時間後に摘出したラット子宮から膜標本を調製した。[<sup>3</sup>H]-オキシトシン(0.5nM; specific activity=30-60 Ci/mmol)と膜標本50μgおよび試験薬(10<sup>-8</sup>~10<sup>-5</sup>M)を10mM塩化マグネシウム、0.1%ウシ血清アルブミン(BSA)を含有する50mMトリス塩酸緩衝液(pH7.4)の総量250μl中で、60分間室温でインキュベーションした。その後、セルハーベスターを用いて、インキュベーションされた液を吸引してガラスフィルター(GF/C)を通し、遊離配位子および余分な緩衝液を除去し、ガラスフィルター上に受容体と結合した標識配位子をトラップした。このガラスフィルターを取り出し、十分に乾燥させた後、液体シンチレーション用カクテルと混合し、膜標本と結合した[<sup>3</sup>H]-オキシトシンの量を液体シンチレーションカウンターを用いて測定し、阻害率を次式により算出した。

$$\text{阻害率}(\%) = 100 - (C_1 - B_1 / C_0 - B_1) \times 100$$

C<sub>1</sub>: 既知量の供試薬物と[<sup>3</sup>H]-オキシトシンとが共存して、膜標本と処理されたとき、[<sup>3</sup>H]-オキシトシンが膜標本に結合する量。

C<sub>0</sub>: 供試薬物が存在せず、[<sup>3</sup>H]-オキシトシンと膜標本とが処理されたとき、[<sup>3</sup>H]-オキシトシンが膜標本に結合する量。

B<sub>1</sub>: 過剰のオキシトシン(10<sup>-6</sup>M)と[<sup>3</sup>H]-オキシトシンと膜標本が処理されたとき、[<sup>3</sup>H]-オキシトシンが膜標本に結合する量。

上記で算出された阻害率が50%となる供試薬物の濃度からIC<sub>50</sub>値を求め、これから非放射性配位子の結合の親和性、すなわち、解離定数(K<sub>i</sub>)を次式より算出した。

$$K_i = IC_{50} / (1 + [L] / K_d)$$

[L]: 放射性配位子の濃度 K<sub>d</sub>: スキャッチャード・プロットより求めた解離定数

上記で算出されたK<sub>i</sub>値の負の対数値をpK<sub>i</sub>値とした。従って、pK<sub>i</sub>値が大きいほど、オキシトシン受容体と強い結合を示す。

以上の試験により、本発明化合物はオキシトシン受容体と強く結合することが確認された。例えば、実施例4-2の化合物はオキシトシン受容体結合試験においてpK<sub>i</sub>値8.90、実施例4-7の化合物はpK<sub>i</sub>値8.87、実施例10-1はpK<sub>i</sub>値

8.68の強い結合活性を示した。なおアトシバンの $pK_i$ 値は7.93であった。

更に本発明化合物の中には、 $V_1$ 及び又は $V_2$ 受容体と結合活性を示すものもあった。

本発明化合物又はその塩の一種又は二種以上を有効成分として含有する医薬組成物は、通常の製薬学的に許容される担体を用いて調製される。本発明における医薬組成物の投与は経口投与、又は注射剤、座剤、経皮剤、吸入剤若しくは膀胱注入等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。

投与量は症状、投与対象の年齢、性別等を考慮して個々の場合に依じて適宜決定されるが、通常経口投与の場合成人1日当たり0.01mg/kg乃至100mg/kg程度であり、これを一回で、あるいは2～4回に分けて投与する。また、症状によって静脈投与される場合は、通常成人1回当たり、0.001mg/kg乃至100mg/kgの範囲で1日に1回乃至複数回投与される。製剤用の担体としては固体又は液体状の非毒性医薬用物質が挙げられる。

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、ひとつ又はそれ以上の活性物質が、少なくともひとつの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、寒天、ペクチン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤や繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸又はアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤、乳

濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射剤用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、カカオバター、オリーブ油、ゴマ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、アラビアゴム、ポリソルベート80（商品名）等がある。このような組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えば、ラクトース）、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸）のような補助剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保管フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

#### 発明を実施するための最良の形態

以下、実施例に基づき本発明を更に詳細に説明する。本発明化合物は、下記実施例に記載の化合物に限定されるものではなく、また、前記一般式（1）に示される化合物、その塩、その水和物、その幾何並びに光学異性体、結晶多形の全てを包含するものである。さらに、本発明で使用される原料が新規な場合は、参考例として説明する。

#### 参考例1 （表1）

(Z)-(4,4-ジフルオロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-5-イリデン)酢酸メチル 2.27g のメタノール溶液 60ml に 1N 水酸化ナトリウム水溶液 30ml を加え、室温下にて 18 時間攪拌した。反応液に 1N 塩酸 30ml を加え、溶媒を留去した。得られた残さにアセトニトリル 30ml、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1.82g、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 2.59g、4-(2-アミノエチル)モルホリン 1.76g を加え、室温下 18 時間攪拌した。溶媒留去後、酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄した。硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル-メタノールにて溶出）にて精製した。得られた残さをジエチルエーテルより結晶化し、無色粉末の(Z)-(4,4-ジフルオロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-5-イリデン)-N-(2-モルホリノエチル)酢酸アミド 2.06g を得た。

#### 参考例2 （表1）

(Z)-(4,4-ジフルオロ-1-トシル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1*H*-1-ベンゾアゼピン-5-イリデン)酢酸 10g のテトラヒドロフラン溶液 100ml に、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 4.12g、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド-塩酸塩 5.85g、1-メチルピペラジン 3.36ml を加え、室温下 2 時間攪拌した。溶媒留去後、酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄した。硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去した。得られた残さをろ取し、無色アモルファス状固体の(Z)-4,4-ジフルオロ-5-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-オキソエチリデン]-1-トシル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1*H*-1-ベンゾアゼピン 11.76g を得た。

### 参考例 3 (表 1)

(Z)-4,4-ジフルオロ-5-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-オキソエチリデン]-1-トシル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1*H*-1-ベンゾアゼピン 11.7g を濃硫酸 20ml に溶解し、室温下 24 時間攪拌した。反応液を 1*N*水酸化ナトリウム水溶液 700ml にあけ、クロロホルムにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄、硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去した。得られた残さをジエチルエーテルより結晶化し、無色粉末の(Z)-4,4-ジフルオロ-5-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-オキソエチリデン]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1*H*-1-ベンゾアゼピン 7.62g を得た。

### 実施例 1 (表 2)

4-メチル-2-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 800mg のジクロロメタン溶液 30ml に、触媒量の *N,N*-ジメチルホルムアミドを加えた後、氷冷下、塩化オキザリル 630  $\mu$ l を滴下した。氷冷下 30 分、室温下 30 分攪拌した後、溶媒を留去した。残さをジクロロメタン 25ml に溶解し、氷冷下にて、(Z)-(4,4-ジフルオロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1*H*-1-ベンゾアゼピン-5-イリデン)酢酸メチル 760mg、トリエチルアミン 500  $\mu$ l のジクロロメタン溶液 40ml に滴下した。反応液を室温下 18 時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄した。硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-ヘキサンにて溶出）にて精製し、無色アモルファス状固体の(Z)-[4,4-ジフルオロ-1-(4-メチル-2-フェニルチアゾール-5-カルボニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1*H*-1-ベンゾアゼピン-5-イリデン]酢酸メチル 1080mg を得た。

実施例 1 と同様の方法にて実施例 1-1~1-3 を得た (表 2)。

#### 実施例 2 (表 2)

(Z)-[4,4-ジフルオロ-1-(4-メチル-2-フェニルチアゾール-5-カルボニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1*H*-1-ベンゾアゼピン-5-イリデン]酢酸メチル 1080mg のメタノール溶液 30ml に 1*N* 水酸化ナトリウム水溶液 5ml を加え、室温下 18 時間攪拌した。反応液を留去した後、水 20ml、1*N* 塩酸 10ml を加え、生じた沈殿をろ取、水洗し、無色粉末の(Z)-[4,4-ジフルオロ-1-(4-メチル-2-フェニルチアゾール-5-カルボニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1*H*-1-ベンゾアゼピン-5-イリデン]酢酸 1000mg を得た。

実施例 2 と同様の方法にて実施例 2-1~2-3 を得た (表 2)。

#### 実施例 3 (表 3)

(Z)-[4,4-ジフルオロ-1-(4-メチル-2-フェニルチアゾール-5-カルボニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1*H*-1-ベンゾアゼピン-5-イリデン]酢酸 8.26g のテトラヒドロフラン溶液 150ml に、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 2.79g、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドー塩酸塩 5.40g、2-(ピペラジン-1-イル)エタノール 3.18g を加え、室温下 18 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出後、溶媒を留去した。残さを 0.1*N* 塩酸 300ml に溶解し、酢酸エチルにて洗浄後、1*N* 水酸化ナトリウム水溶液を用いてアルカリ性化し、クロロホルムにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄、硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去した。残さを酢酸エチルより結晶化し、ろ取、酢酸エチルにて洗浄した。得られた結晶 9.0g をクロロホルム 100ml に溶解し、4*N*HCl/酢酸エチル溶液 6ml を加え、室温下攪拌した。生じた結晶をろ取し、クロロホルムにて洗浄した。得られた粗結晶 10.0g のうち、3.0g を 90%エタノール水溶液より再結晶し、無色粉末の(Z)-2-(4-{[4,4-ジフルオロ-1-(4-メチル-2-フェニルチアゾール-5-カルボニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1*H*-1-ベンゾアゼピン-5-イリデン]アセチル}ピペラジン-1-イル)エタノールー塩酸塩 2.48g を得た。

実施例 3 と同様の方法にて以下の実施例化合物及び実施例 3-1~3-3,3-5,3-6,3-8,3-9,3-12,3-14~3-91 の化合物を得た (表 3)。



## 実施例 3-4

(Z)-4,4-ジフルオロ-1-(4-メチル-2-フェニルチアゾール-5-カルボニル)-5-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-オキソエチリデン]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン二塩酸塩

## 実施例 3-7

(Z)-2-(4-{{[4,4-ジフルオロ-1-(4-メチル-2-フェニルチアゾール-5-カルボニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-5-イリデン]アセチル}ピペラジン-1-イル)エタノール二塩酸塩

## 実施例 3-10

(Z)-3-(4-{{[4,4-ジフルオロ-1-(4-メチル-2-フェニルチアゾール-5-カルボニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-5-イリデン]アセチル}ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オール二塩酸塩

## 実施例 3-11

(Z)-(4-{{[4,4-ジフルオロ-1-(4-メチル-2-フェニルチアゾール-5-カルボニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-5-イリデン]アセチル}ピペラジン-1-イル)酢酸アミド二塩酸塩

## 実施例 3-13

(Z)-3-(4-{{[4,4-ジフルオロ-1-(4-メチル-2-フェニルチアゾール-5-カルボニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-5-イリデン]アセチル}ピペラジン-1-イル)プロピオン酸アミド二塩酸塩

## 実施例 4 (表 4)

(Z)-[4,4-ジフルオロ-1-(1-フェニル-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-カルボニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-5-イリデン]酢酸 200mg のテトラヒドロフラン溶液 20ml に、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 90mg、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド二塩酸塩 130mg、1-メチルピペラジン 60mg を加え、室温下 18 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄、硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノールにて溶出）にて精製した。得られた残さ 190mg をクロロホルム 5ml に溶解し、

4NHCl/酢酸エチル溶液 0.5ml を加え、室温下攪拌した。溶媒を留去し、残さをエタノール-ジエチルエーテルから結晶化し、無色粉末の(Z)-4,4-ジフルオロ-5-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-オキソエチリデン]-1-(1-フェニル-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-カルボニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-塩酸塩 190mg を得た。

実施例 4 と同様の方法にて以下の実施例化合物及び実施例 4-7,4-8 の化合物を得た(表 4)。

#### 実施例 4-1

(Z)-(1-([4,4-ジフルオロ-1-(1-フェニル-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-カルボニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-5-イリデン]アセチル)-4-ピペリジル)酢酸エチル

#### 実施例 4-2

(Z)-2-(4-([4,4-ジフルオロ-1-(1-フェニル-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-カルボニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-5-イリデン]アセチル)ピペラジン-1-イル)エタノール-塩酸塩

#### 実施例 4-3

(Z)-(4-([4,4-ジフルオロ-1-(1-フェニル-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-カルボニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-5-イリデン]アセチル)ピペラジン-1-イル)酢酸アミド-塩酸塩

#### 実施例 4-4

(Z)-3-(4-([4,4-ジフルオロ-1-(1-フェニル-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-カルボニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-5-イリデン]アセチル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オール-塩酸塩

#### 実施例 4-5

(Z)-3-(4-([4,4-ジフルオロ-1-(1-フェニル-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-カルボニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-5-イリデン]アセチル)ピペラジン-1-イル)プロピオン酸アミド-塩酸塩

#### 実施例 4-6

(Z)-4,4-ジフルオロ-1-(5-メチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボニル)-5-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-オキソエチリデン]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-塩酸塩

#### 実施例 5 (表 5)

(Z)-(1-{{[4,4-ジフルオロ-1-(4-メチル-2-フェニルチアゾール-5-カルボニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-5-イリデン]アセチル}-4-ピペリジル)酢酸エチル 150mg のエタノール溶液 5ml に 1N 水酸化ナトリウム水溶液 1ml を加え、室温下 18 時間攪拌した。反応液を留去した後、1N 塩酸 1ml を加え、生じた沈殿をろ取、水洗し、無色粉末の(Z)-(1-{{[4,4-ジフルオロ-1-(4-メチル-2-フェニルチアゾール-5-カルボニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-5-イリデン]アセチル}-4-ピペリジル)酢酸 120mg を得た。

実施例 5 と同様の方法にて以下の実施例化合物 (表 5, 表 4) 及び実施例 5-1, 5-2, 5-4 ~ 5-24 の化合物を得た (表 5)。

#### 実施例 5-3 (表 5)

(Z)-3-(1-{{[4,4-ジフルオロ-1-(4-メチル-2-フェニルチアゾール-5-カルボニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-5-イリデン]アセチル}-4-ピペリジル)プロピオン酸

#### 実施例 5-25 (表 4)

(Z)-(1-{{[4,4-ジフルオロ-1-(1-フェニル-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-カルボニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-5-イリデン]アセチル}-4-ピペリジル)酢酸

#### 実施例 6 (表 8)

2-フェニルチアゾール-4-カルボン酸 250mg のジクロロメタン溶液 15ml に、触媒量の *N,N*-ジメチルホルムアミドを加えた後、氷冷下、塩化オキザリル 175  $\mu$ l を滴下した。氷冷下 1 時間、室温下 30 分攪拌した後、溶媒を留去した。残さをアセトニトリル 10ml に溶解し、氷冷下にて、(Z)-(4,4-ジフルオロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-5-イリデン)酢酸メチル 250mg、トリエチルアミン 170  $\mu$ l のアセトニトリル

溶液 15ml に滴下した。反応液を室温下 2 時間、50℃にて 3 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 100ml を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄、硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去した。油状の残さ 500mg をメタノール 10ml に溶解し、1N 水酸化ナトリウム水溶液 3ml を加え、室温下 18 時間攪拌した。反応液を留去した後、水を加え、酢酸エチルにて洗浄した。水層を 1N 塩酸 10ml にて酸性化し、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄、硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去した。残さ 400mg をテトラヒドロフラン 10ml に溶解し、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 210mg、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 280mg、4-(2-アミノエチル)モルホリン 210  $\mu$  l を加え、室温下 18 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 50ml を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を、飽和食塩水にて洗浄、硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル-メタノールにて溶出）にて精製した。残さをエタノールから結晶化させ、無色粉末の (Z)-[4,4-ジフルオロ-1-(2-フェニルチアゾール-4-カルボニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-5-イリデン]-N-(2-モルホリノエチル)酢酸アミド 90mg を得た。

#### 実施例 7 (表 6)

5-エチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 180mg のジクロロメタン溶液 10ml に、触媒量の *N,N*-ジメチルホルムアミドを加えた後、氷冷下、塩化オキザリル 150  $\mu$  l を滴下した。室温に昇温しながら 30 分間攪拌した後、溶媒を留去した。残さをジクロロメタン 10ml に溶解し、氷冷下にて、(Z)-4,4-ジフルオロ-5-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-オキソエチリデン]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン 180mg のジクロロメタン溶液 10ml に滴下した。反応液を室温下 3 日間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノールにて溶出）にて精製した。得られた残さ 200mg を酢酸エチル 2ml に溶解し、4NHCl/酢酸エチル溶液 0.3ml を加え、室温下攪拌した。溶媒を留去し、残さをジエチルエーテルから結晶化し、無色粉末の (Z)-4,4-ジフルオロ-1-(5-エチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボニル)-5-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-オキソエチリデン]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピ

ンー塩酸塩 150mg,を得た。

実施例 7 と同様の方法にて以下の実施例化合物 (表 6) 及び実施例 7-1,7-3~7-12 (表 6),7-13~7-29 (表 7),7-30~7-48 (表 8),7-49,7-50 (表 9) の化合物を得た。

#### 実施例 7-2

(Z)-4,4-ジフルオロ-5-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-オキシエチリデン]-1-(1-フェニル-5-トリフルオロメチル-1*H*-イミダゾール-4-カルボニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1*H*-1-ベンゾアゼピンー塩酸塩

#### 実施例 8 (表 10)

(Z)-[4,4-ジフルオロ-1-(4-メチル-2-フェニルチアゾール-5-カルボニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1*H*-1-ベンゾアゼピン-5-イリデン]酢酸 1.19g のジクロロメタン溶液 100ml に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドー塩酸塩 623mg、*N*-ヒドロキシコハク酸イミド 374mg を加え、室温下 14 時間攪拌した。反応液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残さをテトラヒドロフラン 40ml に溶解し、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム 112mg を加え、0℃で 24 時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチル、0.5*N* 塩酸を加えて分液した後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルーヘキサンにて溶出) にて精製し、無色アモルファス状固体の(Z)-2-[4,4-ジフルオロ-1-(4-メチル-2-フェニルチアゾール-5-カルボニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1*H*-1-ベンゾアゼピン-5-イリデン]エタノール 230mg を得た。

#### 実施例 9 (表 10)

(Z)-2-[4,4-ジフルオロ-1-(4-メチル-2-フェニルチアゾール-5-カルボニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1*H*-1-ベンゾアゼピン-5-イリデン]エタノール 150mg のジクロロメタン溶液 15ml に、氷冷下、トリエチルアミン 100  $\mu$ l、塩化メタンスルホニル 30  $\mu$ l を加え、室温下にて 20 分攪拌した。反応液にトルエン 50ml を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残さを *N,N*-ジメチルホルムアミド 10ml に溶解し、1-メチルピペラジン 390  $\mu$ l

を加え、80℃にて1時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノールにて溶出）にて精製した。溶媒留去後、クロロホルム 5ml に溶解し、氷冷下、4M HCl/酢酸エチル溶液 500  $\mu$ l を加え、30分攪拌した。溶媒留去後、エタノール-ジエチルエーテルより結晶化し、無色粉末の(Z)-4,4-ジフルオロ-1-(4-メチル-2-フェニルチアゾール-5-カルボニル)-5-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチリデン]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン二塩酸塩 90mg を得た。

実施例 9 と同様の方法にて実施例 9-1（表 10）及び 9-2（表 11）の化合物を得た。

#### 実施例 10 （表 11）

酢酸(Z)-2-(1-[[4,4-ジフルオロ-1-(4-メチル-2-フェニルチアゾール-5-カルボニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-5-イリデン]アセチル]-4-ピペリジル)エチル 120mg の 90%メタノール水溶液 10ml に、炭酸カリウム 33mg を加え、室温下 3 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノールにて溶出）にて精製した。残さをジエチルエーテルより結晶化し、無色粉末の(Z)-2-(1-[[4,4-ジフルオロ-1-(4-メチル-2-フェニルチアゾール-5-カルボニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-5-イリデン]アセチル]-4-ピペリジル)エタノール 110mg を得た。

実施例 10 と同様の方法にて実施例 10-1（表 11）、10-2（表 4）、及び 10-3（表 10）の化合物を得た。

#### 実施例 11 （表 11）

(Z)-N-(1-ベンジル-4-ピペリジル)-[4,4-ジフルオロ-1-(4-メチル-2-フェニルチアゾール-5-カルボニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-5-イリデン]酢酸アミド 500mg のジクロロメタン溶液 15ml に、塩化ギ酸 1-クロロエチル 88  $\mu$ l を加え、加熱還流下 3.5 時間攪拌した。溶媒を留去し、メタノール 20ml を加え 50℃にて 2 時間攪拌した。室温まで冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽

出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール-アンモニア水にて溶出）にて精製した。4NHCl/酢酸エチル溶液を用い塩酸塩とした後、ろ取、酢酸エチルで洗浄し、無色粉末の(Z)-[4,4-ジフルオロ-1-(4-メチル-2-フェニルチアゾール-5-カルボニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-5-イリデン]-N-(4-ピペリジル)酢酸アミド-塩酸塩 273mg を得た。

#### 実施例 12 （表 11）

(Z)-[4,4-ジフルオロ-1-(4-メチル-2-フェニルチアゾール-5-カルボニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-5-イリデン]-N-(4-ピペリジル)酢酸アミド 60mg のジクロロメタン溶液 5ml に 40%ホルムアルデヒド水溶液 70  $\mu$  l、酢酸 74  $\mu$  l、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 30mg を加え室温下にて 6 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルムにて溶出）にて精製した。残さをエーテルから結晶化し、無色粉末の(Z)-[4,4-ジフルオロ-1-(4-メチル-2-フェニルチアゾール-5-カルボニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-5-イリデン]-N-(1-メチル-4-ピペリジル)酢酸アミド 53mg を得た。

#### 実施例 13 （表 11）

(Z)-{4-[[[4,4-ジフルオロ-1-(4-メチル-2-フェニルチアゾール-5-カルボニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-5-イリデン]アセチル}アミノ)メチル]ピペリジノ}カルボン酸 *t*-ブチル 420mg の酢酸エチル溶液 6ml に 4NHCl/酢酸エチル溶液 660  $\mu$  l を加え室温にて 1.5 日攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノールにて溶出）にて精製し、4NHCl/酢酸エチル溶液を用い塩酸塩とした後、ろ取、酢酸エチルで洗浄し、無色粉末の(Z)-[4,4-ジフルオロ-1-(4-メチル-2-フェニルチアゾール-5-カルボニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-5-イリデン]-N-[(4-ピペリジル)メチル]酢酸アミド二塩酸塩 97mg を得た。

実施例 13 と同様の方法にて実施例 13-1～13-4 の化合物を得た（表 11）。

実施例 14 （表 11）

(Z)-1-{{[4,4-ジフルオロ-1-(4-メチル-2-フェニルチアゾール-5-カルボニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1*H*-1-ベンゾアゼピン-5-イリデン]アセチル}ピペリジン-4-オン} 200mg のジクロロメタン 6ml、メタノール 3ml の混合溶液にヒドロキシルアミン塩酸塩 29mg およびトリエチルアミン 59  $\mu$ l を加え室温下にて 22 時間攪拌した。溶媒を留去した後、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノールにて溶出）にて精製した。残さをエーテルから結晶化し、無色粉末の(Z)-4,4-ジフルオロ-5-{2-[4-(ヒドロキシイミノ)ピペリジノ]-2-オキソエチリデン}-1-(4-メチル-2-フェニルチアゾール-5-カルボニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1*H*-1-ベンゾアゼピン 61mg を得た。

実施例 14 と同様の方法にて実施例 14-1～14-8 の化合物を得た（表 11）。

実施例 15 （表 11）

(Z)-1-{{[4,4-ジフルオロ-1-(4-メチル-2-フェニルチアゾール-5-カルボニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1*H*-1-ベンゾアゼピン-5-イリデン]アセチル}ピペリジン-4-オン} 150mg をエタノール 10ml に溶解し、酢酸ヒドラジド 26mg を加え還流下にて 9 時間攪拌した。溶媒を留去した後、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノールにて溶出）にて精製した。残さをエーテルから結晶化し、無色粉末の酢酸(Z)-*N'*-(1-{{[4,4-ジフルオロ-1-(4-メチル-2-フェニルチアゾール-5-カルボニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1*H*-1-ベンゾアゼピン-5-イリデン]アセチル}ピペリジン-4-イリデン)ヒドラジド 100mg を得た。

実施例 16 （表 11）

(Z)-4,4-ジフルオロ-5-{2-[4-(ヒドロキシイミノ)ピペリジノ]-2-オキソエチリデン}-1-(4-メチル-2-フェニルチアゾール-5-カルボニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1*H*-1-ベンゾアゼピン 51mg の無水酢酸 800  $\mu$ l、ピリジン 800  $\mu$ l の混合溶媒を室温にて 8 時間攪拌した。溶媒を留去し、酢酸エチルに溶解し、1*N* 塩酸、飽和食塩水にて洗浄した。無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルムにて溶出）にて精製し、無色粉末の(Z)-4,4-ジフルオロ-5-{2-[4-(ア



セトキシイミノ)ピペリジノ]-2-オキソエチリデン}-1-(4-メチル-2-フェニルチアゾール-5-カルボニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1*H*-1-ベンゾアゼピン 36mg を得た。

実施例 16 と同様の方法にて実施例 16-1~16-3 の化合物を得た (表 11)。

#### 実施例 17 (表 11)

(*Z*)-[4,4-ジフルオロ-1-(4-メチル-2-フェニルチアゾール-5-カルボニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1*H*-1-ベンゾアゼピン-5-イリデン]-*N*-[(1-トリチル-1*H*-イミダゾール-4-イル)メチル]酢酸アミド 190mg の 90%酢酸水溶液 20ml を 60℃にて 1.5 時間攪拌した。溶媒を留去した後、酢酸エチル、3*N* 塩酸を加え分液した。水層を炭酸カリウムを加え中和した後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥、溶媒を留去した。残さをろ取、酢酸エチルにて洗浄し、無色粉末の (*Z*)-[4,4-ジフルオロ-1-(4-メチル-2-フェニルチアゾール-5-カルボニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1*H*-1-ベンゾアゼピン-5-イリデン]-*N*-[(1*H*-イミダゾール-4-イル)メチル]酢酸アミド 110mg を得た。

実施例 17 と同様の方法にて実施例 17-1 及び 17-2 の化合物を得た (表 11)。

#### 実施例 18 (表 11)

(*Z*)-(1-{[4,4-ジフルオロ-1-(4-メチル-2-フェニルチアゾール-5-カルボニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1*H*-1-ベンゾアゼピン-5-イリデン]アセチル}-4-ピペリジル)-*N*-メトキシ-*N*-メチルカルボン酸アミド 140mg のテトラヒドロフラン溶液 10ml に、-30℃にて 1.05*N* メチルリチウム/ジエチルエーテル溶液 280  $\mu$ l を加えた。40 分おきに、上記のメチルリチウム溶液 200  $\mu$ l を加えながら、-30℃にて 3 時間攪拌した。反応液に、1*N* 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥、溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルムにて溶出) にて精製し、微黄色アモルファス状固体の (*Z*)-4,4-ジフルオロ-5-[2-(4-アセチルピペリジノ)-2-オキソエチリデン]-1-(4-メチル-2-フェニルチアゾール-5-カルボニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1*H*-1-ベンゾアゼピン 20mg を得た。

#### 実施例 19 (表 11)

(Z)-[4,4-ジフルオロ-1-(4-メチル-2-フェニルチアゾール-5-カルボニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-5-イリデン]酢酸 260mg のテトラヒドロフラン溶液 20ml に、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 118mg、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド-塩酸塩 167mg、(ジベンジル)[2-(4-ピペリジル)エチル]アミン 600mg、トリエチルアミン 310  $\mu$ l を加え、室温下 18 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄、硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去した。得られた残さ 385mg をジクロロエタン 10ml に溶解し、塩化ギ酸 1-クロロエチル 64  $\mu$ l を加え、加熱還流下 4.5 時間攪拌した。溶媒を留去し、メタノール 10ml を加え加熱還流下 4.5 時間攪拌した。室温まで冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノールにて溶出）にて精製した。得られた残さ 22mg を酢酸エチル 0.1ml に溶解し、4NHCl/酢酸エチル溶液 30  $\mu$ l を加え、室温下攪拌した。溶媒を留去し、得られた固体をろ取し、無色粉末の(Z)-4,4-ジフルオロ-5-(2-{4-[2-(ベンジルアミノ)エチル]ピペリジノ}-2-オキソエチリデン)-1-(4-メチル-2-フェニルチアゾール-5-カルボニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-1-塩酸塩 14mg を得た。

#### 実施例 20 (表 11)

(Z)-[(1-{[4,4-ジフルオロ-1-(4-メチル-2-フェニルチアゾール-5-カルボニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-5-イリデン]アセチル}-4-ピペリジル)(トリフルオロアセチル)アミノ]酢酸エチル 250mg のエタノール溶液 5ml に炭酸カリウム 100mg の水溶液 2ml を加え、室温にて 3 日間攪拌した。溶媒留去後、水を加え、酢酸エチルにて洗浄した（洗浄液 A）。水層を酸性化し、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、溶媒を留去した。得られた残さをろ取し、無色アモルファス状固体の(Z)-[(1-{[4,4-ジフルオロ-1-(4-メチル-2-フェニルチアゾール-5-カルボニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-5-イリデン]アセチル}-4-ピペリジル)(トリフルオロアセチル)アミノ]酢酸 60mg を得た。

#### 実施例 21 (表 11)

実施例 20 の洗浄液 A から 0.5 N 塩酸にて抽出した。得られた水層をアルカリ性化し、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、溶媒を留去した。得られた残さをろ取し、無色アモルファス状固体の(Z)-[(1-{[4,4-ジフルオロ-1-(4-メチル-2-フェニルチアゾール-5-カルボニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-5-イリデン]アセチル}-4-ピペリジル)アミノ]酢酸エチル 30mg を得た。

#### 実施例 22 (表 11)

(Z)-[(1-{[4,4-ジフルオロ-1-(4-メチル-2-フェニルチアゾール-5-カルボニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-5-イリデン]アセチル}-4-ピペリジル)(トリフルオロアセチル)アミノ]酢酸エチル 240mg のエタノール溶液 5ml に炭酸カリウム 100mg の水溶液 4ml を加え、40℃にて 18 時間攪拌した。溶媒留去後、1N 塩酸を加え、酢酸エチルにて洗浄した。水層を中和し、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、溶媒を留去した。得られた残さをジエチルエーテルより結晶化し、微黄色粉末の(Z)-[(1-{[4,4-ジフルオロ-1-(4-メチル-2-フェニルチアゾール-5-カルボニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-5-イリデン]アセチル}-4-ピペリジル)アミノ]酢酸 40mg を得た。

#### 実施例 23 (表 11)

(Z)-(1-{[4,4-ジフルオロ-1-(4-メチル-2-フェニルチアゾール-5-カルボニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-5-イリデン]アセチル}ピペリジン-4-イリデン)酢酸エチル 150mg を酢酸 5ml に溶解し、濃塩酸 1ml を加え、50℃にて 18 時間攪拌した。反応液を水で希釈後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、溶媒を留去した。得られた油状物 180mg をテトラヒドロフラン 10ml に溶解し、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 60mg、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド-塩酸塩 90mg、28%アンモニア水 200  $\mu$ l を加え、室温下 18 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄、硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル-ヘキサンにて溶出）にて精製した。得られた残さをエタノールより結晶化し、無色粉末の

(Z)-(1-{[4,4-ジフルオロ-1-(4-メチル-2-フェニルチアゾール-5-カルボニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-5-イリデン]アセチル}ピペリジン-4-イリデン)酢酸アミド 40mg を得た。

#### 実施例 24 (表 11)

(Z)-4,4-ジフルオロ-5-{2-[4-(ヒドロキシミノ)ピペリジノ]-2-オキソエチリデン}-1-(4-メチル-2-フェニルチアゾール-5-カルボニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン 150mg のテトラヒドロフラン溶液 10ml に水素化ナトリウム 47mg、プロモ酢酸アミド 58mg を加え、0℃にて 3 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水にて洗浄、硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノールにて溶出）にて精製した。得られた残さをジエチルエーテルより結晶化し、微黄色粉末の(Z)-[(1-{[4,4-ジフルオロ-1-(4-メチル-2-フェニルチアゾール-5-カルボニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-5-イリデン]アセチル}ピペリジン-4-イリデン)アミノオキシ]酢酸アミド 110mg を得た。

実施例 24 と同様の方法にて実施例 24-1 及び 24-2 の化合物を得た（表 11）。

#### 実施例 25 (表 11)

(Z)-4,4-ジフルオロ-5-{2-[4-(メチルアミノ)ピペリジノ]-2-オキソエチリデン}-1-(4-メチル-2-フェニルチアゾール-5-カルボニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン 200mg のアセトニトリル溶液 5ml に炭酸カリウム 30mg、プロモ酢酸エチル 50  $\mu$ l を加え、室温にて 18 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄、硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノールにて溶出）にて精製した。得られた残さ 200mg をクロロホルム 10ml に溶解し、4NHCl/酢酸エチル溶液 500  $\mu$ l を加え、室温下攪拌した。溶媒を留去し、得られた残さをエタノール-ジエチルエーテルより結晶化し、無色粉末の(Z)-[(1-{[4,4-ジフルオロ-1-(4-メチル-2-フェニルチアゾール-5-カルボニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-5-イリデン]アセチル}-4-ピペリジル)(メチル)アミノ]酢酸エチル-塩酸塩 140mg を得た。

実施例 25 と同様の方法にて実施例 25-1～25-3 の化合物を得た（表 11）。

実施例 26 （表 11）

(Z)-4,4-ジフルオロ-1-(4-メチル-2-フェニルチアゾール-5-カルボニル)-5-[2-オキソ-2-(3-オキソピペラジン-1-イル)エチリデン]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1*H*-1-ベンゾアゼピン 220mg のテトラヒドロフラン溶液 8ml に、氷冷下、水素化ナトリウム 40mg を加え、室温にて 20 分間攪拌した。反応液にプロモ酢酸エチル 110  $\mu$ l を加え、室温にて 5 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて洗浄した（洗浄液 B）。水層を酸性化し、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄、硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノールにて溶出）にて精製した。得られた残さをジエチルエーテルより結晶化し、無色粉末の(Z)-4-{{[4,4-ジフルオロ-1-(4-メチル-2-フェニルチアゾール-5-カルボニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1*H*-1-ベンゾアゼピン-5-イリデン]アセチル}-2-オキソピペラジン-1-イル)酢酸 90mg を得た。

実施例 27 （表 11）

実施例 26 の洗浄液 B を飽和食塩水にて洗浄、硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノールにて溶出）にて精製した。得られた固体をろ取り、無色アモルファス状固体の(Z)-4-{{[4,4-ジフルオロ-1-(4-メチル-2-フェニルチアゾール-5-カルボニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1*H*-1-ベンゾアゼピン-5-イリデン]アセチル}-2-オキソピペラジン-1-イル)酢酸エチル 80mg を得た。

実施例 28 （表 11）

(Z)-3-(4-{{[4,4-ジフルオロ-1-(4-メチル-2-フェニルチアゾール-5-カルボニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1*H*-1-ベンゾアゼピン-5-イリデン]アセチル}ピペラジン-1-イル)-3-オキソプロピオン酸 190mg を 50℃にて減圧乾燥した。残さを酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄、硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去した。得られた残さをろ取り、無色アモルファス状固体の(Z)-4,4-ジフルオロ-5-[2-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-2-オキソエチリデン]-1-(4-メチル-2-フェニルチアゾール-5-カルボニル

ル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1*H*-1-ベンゾアゼピン 20mg を得た。

#### 実施例 29 (表 11)

(*Z*)-3-(1-([4,4-ジフルオロ-1-(4-メチル-2-フェニルチアゾール-5-カルボニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1*H*-1-ベンゾアゼピン-5-イリデン]アセチル)-4-ピペリジル)-3-オキシプロピオン酸エチル 400mg のテトラヒドロフラン：エタノール (1:1) 溶液 10ml に、水素化ほう素ナトリウム 36mg を加え、室温下、28 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、飽和食塩水にて洗浄、硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム－メタノールにて溶出）にて精製した。得られた残さをろ取し、無色アモルファス状固体の(*Z*)-1-(1-([4,4-ジフルオロ-1-(4-メチル-2-フェニルチアゾール-5-カルボニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1*H*-1-ベンゾアゼピン-5-イリデン]アセチル)-4-ピペリジル)プロパン-1,3-ジオール(29a) 300mg および無色アモルファス状固体の(*Z*)-3-(1-([4,4-ジフルオロ-1-(4-メチル-2-フェニルチアゾール-5-カルボニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1*H*-1-ベンゾアゼピン-5-イリデン]アセチル)-4-ピペリジル)-3-ヒドロキシプロピオン酸エチル(29b) 90mg を得た。

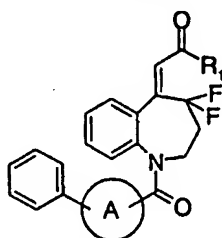
前記実施例化合物の構造式と物理化学的性状を別表 2 ～ 11 に示す（尚、参考例化合物は表 1 に物理化学的性状を示す）。

表中の記号は以下の意味を有する。R f. : 参考例番号、E x. : 実施例番号、S a l . : 塩、- : 遊離体 (Free 体)、F o r. : 性状、N M R : 核磁気共鳴スペクトル（特記しない限り T M S 内部標準）、m / z : 質量分析値 (m / z)、p o w. : 無色粉末、a m o. : 無色アモルファス、o i l. : 無色油状、y p o w. : 微黄色粉末、o p o w. : 黄褐色粉末、y a m o. : 微黄色アモルファス、o a m o. : 黄褐色アモルファス、M e : メチル基、E t : エチル基、P r : プロピル基、i P r : イソプロピル基、A c : アセチル基、B o c : t e r t - ブトキシカルボニル基、T r : トリチル基、B z l : ベンジル基。

表1

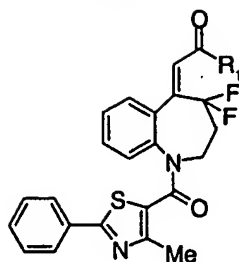
Rf.	For.	
1	pow.	NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 2.3-2.8(5H,m), 3.3-3.6(3H,m), 3.6-4.1(3H,m), 6.23(1H,s), 6.5-7.3(4H,m).
2	amo.	NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 2.32(3H,s), 2.41(3H,s), 3.5-3.8(2H,m), 3.9-4.0(1H,m), 5.89(1H,s), 7.1-7.4(6H,m), 7.65(2H,d).
3	pow.	NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 2.33(3H,s), 2.4-2.6(1H,m), 3.3-3.8(3H,m), 6.23(1H,s), 6.5-6.9(2H,m), 7.0-7.3(2H,m).

表2



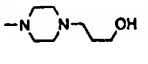
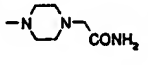
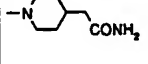
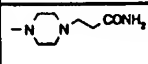
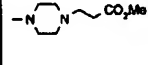
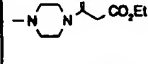

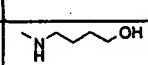
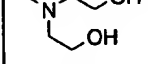
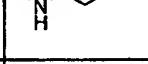


Ex.	R <sub>1</sub>	A	Sal.	For.	
1	-OMe		-	amo.	NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 2.43-2.63(5H,m), 3.27(1H,br), 3.81(3H,s), 5.02(1H,br), 6.21(1H,s), 6.99(1H,d), 7.24-7.28(1H,m), 7.36-7.45(5H,m), 7.68-7.70(2H,m).
1-1	-OMe		-	amo.	NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 2.41(1H,br), 2.74(1H,br), 3.28(1H,br), 3.83(3H,s), 5.00(1H,br), 6.18(1H,s), 6.9-7.0(2H,m), 7.3-7.6(8H,m).
1-2	-OMe		-	pow.	NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 2.3-2.5(1H,br), 2.54(3H,s), 2.6-2.8(1H,br), 3.2-3.3(1H,br), 3.79(3H,s), 5.03(1H,br), 6.15(1H,s), 6.21(1H,s), 7.06(1H,d), 7.3-7.5(8H,m).
1-3	-OMe		-	amo.	NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 2.15-3.00(3H,br), 3.30(1H,br), 3.80(3H,s), 4.98(1H,br), 6.12(1H,s), 7.06(1H,d), 7.14-7.58(8H,m).
2	-OH		-	pow.	NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 2.64(3H,s), 6.24(1H,s), 7.00(1H,d), 7.25-7.46(7H,m), 7.68-7.70(2H,m).
2-1	-OH		-	amo.	NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 2.44(1H,br), 2.79(1H,br), 3.29(1H,br), 4.99(1H,br), 6.22(1H,s), 6.9-7.0(2H,m), 7.3-7.5(8H,m).
2-2	-OH		-	pow.	NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 2.3-2.5(1H,br), 2.54(3H,s), 2.6-2.8(1H,br), 3.2-3.3(1H,br), 4.9-5.1(1H,br), 6.1-6.2(2H,m), 7.07(1H,d), 7.3-7.5(8H,m).
2-3	-OH		-	amo.	NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 2.37(1H,br), 2.84(1H,br), 3.30(1H,br), 5.00(1H,br), 6.17(1H,s), 7.18-7.60(9H,m).

表 3

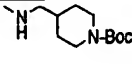
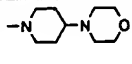
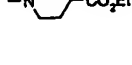
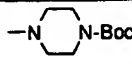
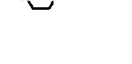
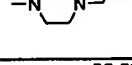

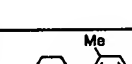
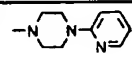
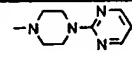
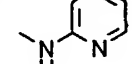
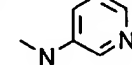
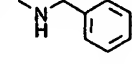
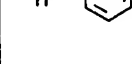



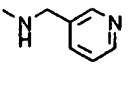
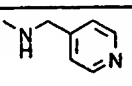
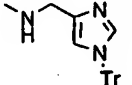
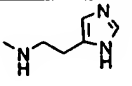
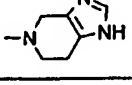
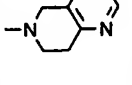
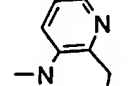
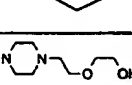
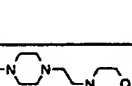
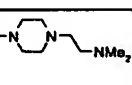
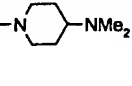
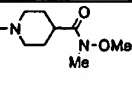
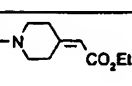
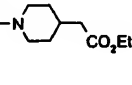
Ex.	R <sub>1</sub>	Sal.	For.	
3		HCl	pow.	m/z: 553(FAB, M <sup>+</sup> +1) NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 2.4-2.5(1H,br), 2.50(3H,s), 2.9-3.4(4H,m), 4.0-4.4(4H,m), 4.08(1H,br), 4.42(1H,d), 4.83(1H,br), 5.38(1H,br), 6.80(1H,s), 7.15(1H,d), 7.33(1H,t), 7.4-7.5(4H,m), 7.64(1H,d), 7.73(2H,d), 10.86(1H,br).
3-1		-	amo.	m/z: 522(FAB, M <sup>+</sup> +1) NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 1.60(3H,br), 2.51-2.54(6H,m), 2.64(4H,br), 3.84(2H,br), 6.40(1H,s), 7.01(1H,d), 7.26-7.46(6H,m), 7.68-7.70(2H,m).
3-2		-	amo.	m/z: 524(FAB, M <sup>+</sup> +1) NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 1.5-1.6(2H,m), 1.8-1.9(2H,m), 2.3-2.6(1H,m), 2.63(3H,s), 3.32(2H,br), 3.7-3.8(2H,m), 4.0-4.2(2H,m), 6.34(1H,s), 6.98(1H,d), 7.2-7.5(6H,m), 7.70(2H,d).
3-3		-	pow.	m/z: 551(FAB, M <sup>+</sup> +1) NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 1.65-1.80(2H,m), 1.85-2.00(2H,m), 2.39-2.47(2H,m), 2.63(3H,s), 2.84(1H,m), 3.18(1H,m), 3.94(1H,d), 4.56(1H,br), 5.41-5.50(2H,br), 6.32(1H,s), 6.98(1H,d), 7.24(1H,m), 7.34-7.42(4H,m), 7.45(1H,m), 7.68-7.70(2H,m).
3-4		2HCl	pow.	m/z: 523(FAB, M <sup>+</sup> +1) NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 2.4-2.5(1H,m), 2.54(3H,s), 2.79(3H,s), 2.9-3.3(3H,m), 3.45(2H,d), 3.64(1H,br), 4.09(1H,d), 4.43(1H,d), 4.83(1H,br), 6.80(1H,s), 7.14(1H,d), 7.33(1H,t), 7.4-7.6(4H,m), 7.66(1H,d), 7.73(2H,d), 11.58(1H,br).
3-5		2HCl	pow.	m/z: 537(FAB, M <sup>+</sup> +1) NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 1.27(3H,t), 2.76-2.94(2H,m), 3.16(4H,m), 3.51(2H,m), 4.10(1H,m), 4.44(1H,d), 4.90(1H,br), 6.79(1H,s), 7.15(1H,d), 7.34(1H,t), 7.42-7.48(4H,m), 7.62-7.64(2H,m), 11.20(1H,br).
3-6		HCl	pow.	m/z: 551(FAB, M <sup>+</sup> +1) NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 1.4-1.5(6H,m), 2.73(3H,s), 3.3-3.5(3H,m), 3.77(1H,t), 4.34(1H,br), 4.73(1H,d), 6.42(1H,br), 7.01(1H,d), 7.73-7.5(6H,m), 7.86(2H,d), 12.97(1H,br).
3-7		2HCl	pow.	m/z: 553(FAB, M <sup>+</sup> +1) NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 2.88-3.08(2H,m), 3.25(6H,br), 3.55-3.58(2H,m), 3.79(2H,br), 4.09(1H,m), 4.40(2H,d), 6.79(1H,s), 7.15(1H,d), 7.33(1H,t), 7.44-7.48(4H,m), 7.64(1H,d), 7.73(2H,d), 10.60(1H,br).
3-8		2HCl	pow.	m/z: 567(FAB, M <sup>+</sup> +1) NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 2.44(1H,m), 2.51(3H,s), 2.99(1H,m), 3.36(2H,br), 3.54(2H,d), 3.76(3H,br), 4.10(1H,m), 4.35-4.60(8H,m), 4.83(1H,br), 6.80(1H,s), 7.15(1H,d), 7.33(1H,t), 7.40-7.50(4H,m), 7.65(1H,d), 7.73(2H,d), 11.32(1H,br).
3-9		HCl	pow.	m/z: 537(FAB, M <sup>+</sup> +1) NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 2.51(3H,s), 2.71(3H,s), 6.81(1H,s), 7.14(1H,d), 7.2-7.6(6H,m), 7.6-7.7(2H,m), 10.9-11.2(1H,br).



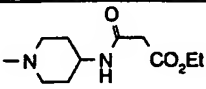
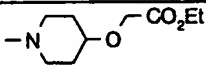
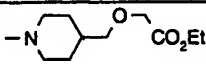
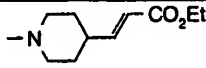
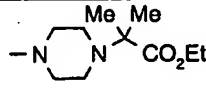
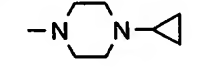
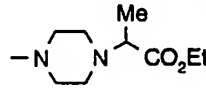
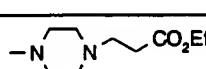
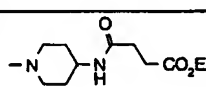
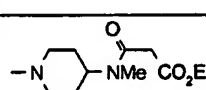
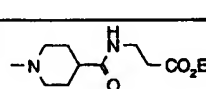
3-10		2HCl	pow.	m/z: 567(FAB, M <sup>+</sup> +1) NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 1.8-1.9(2H,m), 2.50(3H,s), 3.0-3.3(2H,m), 4.0-4.1(1H,br), 4.43(1H,d), 4.8-5.0(1H,br), 6.79(1H,s), 7.14(1H,d), 7.3-7.5(5H,m), 7.63(1H,d), 7.73(2H,d), 11.27(1H,br).
3-11		2HCl	pow.	m/z: 566(FAB, M <sup>+</sup> +1) NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 2.51(3H,s), 3.17(3H,br), 3.54(1H,br), 4.02(2H,s), 6.79(1H,s), 7.15(1H,d), 7.31-7.35(1H,m), 7.42-7.50(4H,m), 7.63-7.66(1H,m), 7.72-7.74(3H,m), 8.09(1H,br).
3-12		-	pow.	m/z: 565(FAB, M <sup>+</sup> +1) NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 1.1-1.3(3H,m), 1.81(2H,d), 2.1-2.2(3H,m), 2.3-2.7(3H,m), 2.63(3H,s), 3.13(1H,t), 3.87(1H,d), 4.62(1H,d), 5.52(2H,d), 6.33(1H,s), 6.98(1H,d), 7.2-7.5(6H,m), 7.70(2H,d).
3-13		2HCl	pow.	m/z: 580(FAB, M <sup>+</sup> +1) NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 2.58(3H,s), 2.67(2H,d), 6.11(1H,s), 7.09-7.16(2H,m), 7.31-7.36(1H,m), 7.41-7.46(4H,m), 7.63-7.65(2H,m), 7.72-7.74(2H,m).
3-14		HCl	pow.	m/z: 595(FAB, M <sup>+</sup> +1) NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 2.44(3H,s), 3.12(2H,m), 3.34(2H,m), 3.48(1H,m), 3.66(1H,m), 3.75(3H,s), 4.74(1H,d), 6.32(1H,s), 7.01(1H,d), 7.2-7.5(6H,m), 7.69(2H,d).
3-15		-	amo.	m/z: 623(FAB, M <sup>+</sup> +1) NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 1.29(3H,t), 2.63(3H,s), 4.21(2H,q), 6.32(1H,s), 7.00(1H,d), 7.3-7.5(6H,m), 7.69(2H,d).
3-16		HCl	pow.	NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 2.49(3H,s), 2.78(3H,s), 2.79(3H,s), 3.12-3.18(3H,m), 3.52(2H,br), 4.22(2H,br), 4.86(1H,br), 6.61(1H,s), 7.09(1H,d), 7.27-7.31(1H,m), 7.42-7.47(5H,m), 7.75-7.78(2H,m), 8.62-8.65(1H,m).
3-17		-	amo.	NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 1.5-1.7(2H,m), 1.8-1.9(2H,m), 2.3-2.7(1H,br), 2.63(3H,s), 3.3-3.4(2H,m), 3.7-3.8(1H,m), 3.9-4.2(2H,m), 6.34(1H,m), 6.98(1H,d), 7.2-7.5(6H,m), 7.68(2H,d).
3-18		-	amo.	NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 1.6-1.7(4H,m), 2.65(3H,s), 3.4-3.5(2H,m), 3.6-3.7(2H,m), 6.32(1H,s), 6.72(1H,br), 6.99(1H,d), 7.2-7.5(6H,m), 7.68(2H,d).
3-19		-	amo.	NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 2.64(3H,s), 3.5-3.6(4H,m), 3.7-3.8(2H,m), 3.9-4.0(2H,m), 6.49(1H,s), 6.99(1H,d), 7.2-7.5(6H,m), 7.21(2H,d).
3-20		HCl	pow.	NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 1.85-1.98(4H,m), 2.48(3H,s), 2.99-3.15(3H,m), 3.31-3.33(2H,m), 3.81-3.90(1H,m), 4.23-4.32(2H,m), 6.53(1H,s), 7.07(1H,d), 7.25-7.29(1H,m), 7.39-7.51(8H,m), 7.62-7.64(2H,m), 7.74-7.75(2H,m), 8.51(1H,d).
3-21		HCl	pow.	NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 2.1-2.2(2H,m), 2.2-2.3(2H,m), 2.63(3H,s), 2.8-2.9(2H,m), 3.3-3.4(2H,m), 3.7-3.9(4H,m), 6.45(1H,s), 6.92(1H,d), 7.2-7.4(5H,m), 7.55(1H,m), 7.73(2H,d), 8.44(1H,m), 12.08(1H,br).

3-22		HCl	pow.	NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 1.6-1.8(4H,m), 2.50(3H,s), 2.9-3.0(2H,m), 3.1-3.2(2H,m), 3.33(3H,br), 3.4-3.6(4H,m), 6.59(1H,s), 7.08(1H,d), 7.3-7.5(6H,m), 7.76(2H,d), 8.65(1H,t), 10.15(1H,br).
3-23		-	pow.	NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 1.2-1.4(2H,m), 1.5-1.7(2H,m), 2.3-2.5(1H,br), 2.64(3H,s), 3.8-3.9(4H,m), 3.95(2H,m), 6.28(1H,s), 6.98(1H,d), 7.3-7.5(6H,m), 7.68(2H,d).
3-24		HCl	pow.	NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 1.98-2.19(4H,m), 2.62(3H,s), 2.87(2H,br), 3.11-3.14(2H,m), 3.30-3.51(5H,m), 3.97(2H,br), 4.24(2H,br), 4.95(1H,br), 6.39(1H,s), 6.94(1H,d), 7.23(1H,m), 7.33-7.41(4H,m), 7.52(1H,m), 7.69-7.72(2H,m), 7.87(1H,t).
3-25		-	amo.	NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 1.55-1.66(12H,m), 2.63(3H,s), 3.46(2H,br), 6.33(1H,s), 6.98(1H,m), 7.34-7.42(5H,m), 7.45(1H,m), 7.68-7.70(2H,m).
3-26		-	amo.	NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 2.63(3H,s), 3.5-3.6(2H,m), 3.6-3.7(6H,m), 6.30(1H,s), 6.99(1H,d), 7.2-7.5(6H,m), 7.69(2H,d).
3-27		-	amo.	NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 1.25-1.32(2H,m), 2.63(6H,br), 3.80(2H,br), 6.30(1H,s), 6.99(1H,d), 7.28(1H,m), 7.34-7.41(4H,m), 7.44(1H,m), 7.68-7.70(2H,m).
3-28		-	amo.	NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 1.57(3H,br), 1.61-1.63(2H,m), 1.83-1.87(2H,m), 2.63(3H,s), 3.36(6H,br), 3.36-3.48(2H,m), 3.70(1H,m), 6.97(1H,d), 7.23(1H,m), 7.34-7.42(5H,m), 7.45(1H,m), 7.68-7.70(2H,m).
3-29		-	amo.	NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 1.5-2.0(4H,br), 2.3-2.7(2H,br), 2.67(3H,s), 4.5-5.0(2H,m), 6.2-6.5(1H,m), 6.97(1H,d), 7.2-7.5(6H,m), 7.69(2H,d).
3-30		-	amo.	NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 1.5-2.0(4H,br), 2.3-3.0(2H,br), 2.63(3H,s), 3.2-3.4(2H,br), 4.9-5.1(1H,br), 6.35(1H,d), 6.97(1H,t), 7.2-7.5(6H,m), 7.69(2H,d).
3-31		-	amo.	NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 1.57(4H,br), 1.77(2H,m), 1.91(1H,m), 2.05(3H,s), 2.63(3H,s), 2.69(1H,m), 3.11(1H,t), 3.90(1H,br), 3.94(2H,m), 4.65(1H,m), 6.98(1H,d), 7.23-7.27(5H,m), 7.45(1H,m), 7.68-7.70(2H,m).
3-32		-	pow.	NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 0.98-1.18(2H,m), 1.52(2H,br), 1.64-1.72(3H,m), 1.99(3H,s), 2.52(3H,s), 2.59-2.65(1H,m), 3.02(2H,br), 3.85-3.88(1H,m), 4.04(1H,br), 4.35(1H,br), 4.70(1H,br), 6.78(1H,s), 7.12(1H,d), 7.29-7.33(1H,m), 7.41-7.54(5H,m), 7.75-7.60(2H,m).
3-33		-	yamo.	NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 1.44(9H,s), 1.89-2.11(4H,m), 2.63(3H,s), 2.77-2.83(1H,m), 3.16-3.23(1H,m), 6.32(1H,s), 6.98(1H,d), 7.18-7.44(7H,m), 7.68-7.70(2H,m).
3-34		-	pow.	NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 0.84-0.88(1H,m), 1.22-1.40(4H,m), 1.74-1.79(4H,m), 2.52(3H,s), 2.85(1H,br), 3.21(2H,br), 3.81(2H,br), 4.20(1H,br), 4.82(1H,br), 6.81(1H,s), 7.13(1H,d), 7.29-7.33(1H,m), 7.41-7.49(4H,m), 7.54-7.56(1H,m), 7.74-7.76(2H,m), 7.88(1H,d).

3-35		-	amo.	NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 1.11-1.20(2H,m), 1.45(9H,s), 1.71-1.78(3H,m), 2.63(3H,s), 2.65-2.75(2H,m), 3.25(2H,br), 4.12(2H,br), 6.07(1H,br), 6.35(1H,br), 6.98(1H,d), 7.26-7.30(1H,m), 7.33-7.45(5H,m), 7.67-7.70(2H,m).
3-36		HCl	pow.	NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 2.64(3H,s), 2.6-2.7(1H,m), 3.1-3.4(4H,m), 4.0-4.2(3H,m), 3.4-3.5(2H,m), 4.8-4.9(1H,m), 6.34(1H,s), 7.00(1H,d), 7.2-7.5(6H,m), 7.70(2H,d).
3-37		-	amo.	NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 1.57(3H,t), 1.68-1.74(2H,m), 1.92-2.00(2H,m), 2.56(1H,m), 2.63(3H,s), 2.95(1H,br), 3.9-3.25(2H,m), 3.86(1H,m), 4.15(2H,q), 4.44(1H,br), 6.32(1H,s), 6.98(1H,d), 7.25(1H,m), 7.34-7.40(4H,m), 7.45(1H,m), 7.70(2H,m).
3-38		-	amo.	NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 1.47(9H,s), 1.55(6H,br), 2.63(3H,s), 3.49(6H,br), 6.32(1H,s), 6.99(1H,d), 7.33-7.40(5H,m), 7.43(1H,m), 7.68-7.70(2H,m).
3-39		-	amo.	NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 1.46(9H,s), 1.80(1H,br), 2.42-2.56(7H,m), 2.63(3H,s), 3.24-3.56(7H,m), 6.34(1H,br), 6.49(1H,br), 6.98-7.00(1H,m), 7.23-7.30(1H,m), 7.34-7.47(5H,m), 7.68-7.71(2H,m).
3-40		2HCl	pow.	NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 2.52(3H,s), 2.69-2.75(3H,m), 3.65(3H,br), 4.03(2H,br), 6.82(1H,s), 7.13(1H,d), 7.30-7.34(1H,m), 7.41-7.49(4H,m), 7.60(1H,m), 7.74-7.76(2H,m).
3-41		HCl	pow.	NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 1.25(3H,t), 2.51(3H,s), 3.19(4H,br), 4.24(2H,q), 4.30(2H,br), 6.80(1H,s), 7.14(1H,d), 7.31-7.35(1H,m), 7.42-7.50(4H,m), 7.63-7.65(1H,m), 7.72-7.74(2H,m).
3-42		HCl	pow.	NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 2.52(3H,s), 3.25(4H,br), 3.74(4H,br), 7.13-7.16(3H,m), 7.29-7.34(3H,m), 7.41-7.49(4H,m), 7.60(1H,m), 7.74-7.76(2H,m).
3-43		HCl	pow.	NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 2.30(3H,s), 2.51(3H,s), 2.8-2.9(4H,m), 3.6-3.7(4H,m), 6.84(1H,s), 7.0-7.5(9H,m), 7.74(1H,d), 7.76(2H,d).
3-44		HCl	pow.	NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 2.53(3H,s), 3.18(1H,br), 3.69-4.55(11H,br), 4.83(1H,br), 6.86(1H,s), 6.93(1H,t), 7.14(1H,d), 7.29-7.35(2H,m), 7.41-7.49(4H,m), 7.61(1H,m), 7.75(2H,d), 7.94(1H,t), 8.08(1H,m).
3-45		HCl	pow.	NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 2.69(3H,s), 3.8-3.9(2H,m), 6.36(1H,s), 6.89(1H,br), 7.00(1H,d), 7.2-7.5(7H,m), 7.78(2H,d), 8.59(2H,d).
3-46		HCl	pow.	NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 2.51(3H,s), 6.78(1H,s), 7.09(1H,d), 7.18-7.21(1H,m), 7.28-7.32(1H,m), 7.41-7.48(4H,m), 7.56-7.57(1H,m), 7.76-7.77(2H,m), 7.87-7.91(1H,m), 8.09(1H,d), 8.36(1H,d), 11.35(1H,br).
3-47		-	pow.	NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 2.52(3H,s), 2.56(1H,br), 3.18(1H,br), 4.90(1H,br), 6.81(1H,s), 7.12(1H,d), 7.30-7.34(1H,m), 7.37-7.52(6H,m), 7.76-7.78(2H,m), 8.06-8.08(1H,m), 8.31(1H,d), 8.78(1H,d), 10.54(1H,br).
3-48		-	amo.	NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 2.58(3H,s), 4.55(2H,d), 6.25(1H,m), 6.37(1H,s), 6.94(1H,d), 7.2-7.5(11H,m), 7.66(2H,d).
3-49		HCl	pow.	NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 2.40(1H,br), 2.49(3H,s), 2.67(1H,br), 3.15(1H,br), 4.69(2H,br), 4.87(1H,br), 6.69(1H,s), 7.09(1H,d), 7.28-7.31(1H,m), 7.41-7.47(5H,m), 7.75-7.82(4H,m), 8.41(1H,t), 8.79(1H,m), 9.20(1H,t).

3-50		HCl	pow.	NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 2.40(1H,br), 2.49(3H,s), 3.20(1H,br), 3.70(1H,br), 4.60(2H,br), 4.80(1H,br), 6.68(1H,s), 7.09(1H,d), 7.29(1H,t), 7.40-7.47(5H,m), 7.74-7.76(2H,m), 8.08-8.12(1H,m), 8.53(1H,d), 8.86(1H,m), 9.18(1H,t).
3-51		HCl	pow.	NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 2.70(3H,s), 4.75(2H,s), 6.56(1H,s), 6.97(1H,d), 7.2-7.7(5H,m), 7.9-8.0(4H,m), 8.60(2H,br), 9.13(1H,br).
3-52		-	amo.	NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 2.62(3H,s), 4.45(2H,br), 6.35(1H,s), 6.50-6.53(1H,m), 6.81(1H,d), 6.95(1H,d), 7.11-7.43(22H,m), 7.68-7.70(2H,m).
3-53		HCl	amo.	NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 2.49(3H,s), 2.83-2.87(2H,m), 3.40-3.55(5H,m), 6.53(1H,s), 7.07(1H,d), 7.26-7.30(1H,m), 7.38-7.49(6H,m), 7.74-7.76(2H,m), 8.50(1H,t), 9.02(1H,d).
3-54		HCl	pow.	NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 2.4-2.5(2H,br), 2.51(3H,s), 2.7-2.9(2H,m), 2.6-2.7(1H,m), 3.87(2H,s), 4.6-4.9(3H,m), 6.94(1H,s), 7.15(1H,d), 7.3-7.8(8H,m), 8.98(1H,d).
3-55		HCl	pow.	NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 2.53(3H,s), 3.10-3.20(2H,m), 3.94(2H,br), 4.86(2H,br), 6.93(1H,s), 7.14-7.17(1H,m), 7.32-7.36(1H,m), 7.40-7.49(5H,m), 7.66-7.81(4H,m), 8.67-8.70(1H,m).
3-56		-	pow.	NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 1.42(1H,br), 1.82(4H,br), 2.33(1H,br), 2.67(1H,br), 2.93(3H,br), 4.62(1H,br), 6.69(1H,s), 7.03-7.78(11H,m), 8.25(1H,d).
3-57		2HCl	pow.	NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 2.51(3H,s), 2.8-3.9(14H,m), 4.0-4.2(1H,br), 4.40(1H,d), 4.8-5.0(1H,br), 6.80(1H,s), 7.15(1H,d), 7.3-7.5(5H,m), 7.64(1H,d), 7.73(2H,d), 11.13(1H,br).
3-58		3HCl	pow.	NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 2.50(3H,s), 2.7-5.0(24H,m), 6.80(1H,s), 7.15(1H,d), 7.3-7.6(5H,m), 7.66(1H,d), 7.73(2H,d).
3-59		2HCl	pow.	NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 2.60(3H,s), 2.95(6H,s), 3.0-3.7(6H,br), 3.85(4H,d), 4.02(2H,br), 4.97(1H,br), 6.39(1H,s), 7.01(1H,d), 7.2-7.5(6H,m), 7.72(2H,d), 12.36(1H,br).
3-60		2HCl	pow.	NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 2.08-2.11(2H,m), 2.52(3H,s), 3.16(1H,br), 3.40-3.45(1H,m), 4.49-4.53(1H,m), 6.80(1H,s), 7.13(1H,d), 7.30-7.34(1H,m), 7.41-7.49(4H,m), 7.57-7.59(1H,m), 7.74-7.76(2H,m).
3-61		-	yamo.	NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 1.67-1.86(3H,m), 2.63(3H,s), 2.80-2.92(2H,m), 3.14-3.24(4H,m), 3.71(3H,s), 3.94-3.97(1H,m), 4.58(1H,br), 6.34(1H,s), 6.97(1H,d), 7.23-7.24(1H,m), 7.35-7.40(4H,m), 7.45-7.47(1H,m), 7.69-7.70(2H,m).
3-62		-	amo.	NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 1.28(3H,t), 1.59(3H,s), 2.3-2.4(2H,m), 2.64(3H,m), 3.61(1H,br), 4.16(2H,q), 5.75(1H,d), 6.36(1H,d), 6.99(1H,d), 7.3-7.5(6H,m), 7.69(2H,d).
3-63		-	amo.	NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 1.2-1.3(6H,m), 1.6-1.7(2H,br), 2.0-2.1(1H,m), 2.2-2.7(8H,m), 3.13(2H,t), 3.88(1H,d), 4.13(2H,q), 4.61(1H,d), 6.32(1H,s), 6.97(1H,d), 7.2-7.5(6H,m), 7.70(2H,d).

3-64		HCl	pow.	NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 1.20(3H,t), 1.92(2H,b), 2.49(3H,s), 4.08(2H,q), 6.77(1H,s), 7.15(1H,d), 7.34(1H,t), 7.4-7.5(4H,m), 7.61(1H,d), 7.72(2H,d).
3-65		-	amo.	NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 2.63(3H,s), 3.4-3.5(2H,m), 3.8-3.9(1H,br), 4.3-4.4(2H,m), 6.1-6.2(1H,m), 6.32(1H,d), 7.00(1H,t), 7.3-7.5(6H,m), 7.6-7.7(2H,m).
3-66		HCl	pow.	NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 2.51(3H,s), 2.92(3H,s), 2.95(3H,s), 4.39(2H,s), 6.81(1H,s), 7.15(1H,d), 7.31-7.36(1H,m), 7.41-7.48(4H,m), 7.62-7.65(1H,m), 7.72-7.75(2H,m).
3-67		HCl	pow.	NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 2.20(1H,br), 2.66(1H,m), 3.06(2H,br), 3.15-3.25(2H,m), 3.33(2H,s), 3.52(1H,br), 3.76(2H,d), 4.82(1H,m), 5.32(1H,br), 6.51(0.5H,s), 6.71(0.5H,s), 7.07(0.5H,d), 7.15(0.5H,d), 7.31(1H,m), 7.39-7.53(4H,m), 7.75(2H,d), 9.31(0.5H,br), 9.71(0.5H,br), 10.51(1H,br).
3-68		-	amo.	NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 0.88(3H,t), 1.09(1H,t), 1.19-1.32(7H,m), 1.60(4H,m), 1.77-1.82(3H,m), 2.63(3H,s), 2.79(1H,m), 3.22(1H,m), 3.37-3.52(2H,m), 3.94-4.06(3H,m), 4.16(1H,q), 4.24(1H,q), 6.33(1H,s), 6.96(1H,d), 7.24(1H,m), 7.34-7.46(5H,m), 7.69(2H,m).
3-69		-	amo.	NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 1.23-1.29(4H,m), 1.57(3H,s), 1.68-1.82(3H,m), 2.55-2.61(3H,m), 2.63(3H,s), 2.85-2.95(2H,m), 3.09(2H,s), 3.19(1H,m), 3.55-3.70(2H,m), 3.96(1H,m), 4.06-4.19(2H,m), 4.57(1H,m), 6.33(1H,s), 6.96(1H,d), 7.23(1H,m), 7.35-7.52(5H,m), 7.69(2H,m).
3-70		-	amo.	NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 1.27(3H,t), 1.6-1.8(2H,m), 1.8-2.0(2H,m), 2.4-2.5(2H,m), 2.63(3H,s), 2.8-2.9(1H,br), 3.19(1H,t), 3.95(1H,d), 4.03(2H,d), 4.22(2H,q), 4.54(1H,b), 4.97(1H,b), 6.00(1H,b), 6.32(1H,s), 6.97(1H,d), 7.3-7.5(6H,m), 7.69(2H,d).
3-71		-	yamo.	NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 1.16-1.29(5H,m), 1.69-1.78(2H,m), 2.30-2.35(2H,m), 2.60-2.68(4H,m), 3.85-3.90(1H,m), 4.13(2H,q), 4.58-4.62(1H,m), 6.32(1H,s), 6.97(1H,d), 7.21-7.27(1H,m), 7.34-7.47(5H,m), 7.68-7.71(2H,m).
3-72		-	amo.	NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 1.2-1.3(3H,m), 1.7-1.8(3H,m), 2.63(3H,s), 2.7-2.8(1H,br), 3.13(3H,s), 3.2-3.3(1H,m), 3.9-4.0(1H,m), 4.1-4.3(4H,m), 6.33(1H,s), 6.96(1H,d), 7.3-7.5(6H,m), 7.70(2H,d).
3-73		-	amo.	NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 1.24-1.32(4H,m), 1.88-1.94(2H,m), 2.63(3H,s), 3.16-3.23(1H,m), 3.50(2H,s), 3.90-3.95(1H,m), 4.19(2H,q), 6.31(1H,s), 6.98(1H,d), 7.23-7.28(1H,m), 7.34-7.45(5H,m), 7.68-7.71(2H,m).

3-74		-	amo.	NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 1.28(3H,t), 1.4-1.5(2H,m), 1.99(2H,d), 2.63(3H,s), 4.20(2H,q), 6.32(1H,s), 6.98(1H,d), 7.2-7.5(6H,m), 7.69(2H,d).
3-75		-	yamo.	NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 1.24-1.31(4H,m), 2.63(3H,s), 4.11(2H,s), 4.21(2H,q), 6.33(1H,s), 6.96-6.99(1H,m), 7.21-7.27(1H,m), 7.34-7.40(4H,m), 7.44-7.46(1H,m), 7.68-7.71(2H,m).
3-76		-	yamo.	NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 1.25-1.31(4H,m), 2.63(3H,s), 3.06-3.12(1H,m), 3.39-3.41(1H,m), 4.04-4.25(4H,m), 6.33(1H,s), 6.96-6.99(1H,m), 7.20-7.26(1H,m), 7.36-7.46(5H,m), 7.68-7.71(2H,m).
3-77		-	amo.	NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 1.29(3H,t), 2.63(3H,s), 4.19(2H,q), 5.81(1H,d), 6.32(1H,s), 6.84-6.92(1H,m), 6.98(1H,d), 7.22-7.28(1H,m), 7.35-7.39(4H,m), 7.44-7.46(1H,m), 7.68-7.71(2H,m).
3-78		HCl	pow.	NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 1.32(3H,t), 1.89(6H,s), 2.66(3H,s), 2.7-4.0(3H,m), 4.28(2H,q), 4.73(1H,d), 6.34(1H,s), 7.00(1H,d), 7.3-7.5(6H,m), 7.73(2H,d).
3-79		HCl	pow.	NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 0.93(2H,m), 1.60(2H,m), 2.4-2.7(5H,m), 2.9-3.2(2H,m), 3.5-3.7(4H,m), 3.9-4.3(4H,m), 4.69(1H,d), 6.39(1H,s), 7.02(1H,d), 7.3-7.5(6H,m), 7.72(2H,d).
3-80		HCl	pow.	NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 1.33(3H,t), 1.6-1.9(4H,m), 2.3-2.6(1H,br), 2.64(3H,s), 3.42(4H,br), 4.02(2H,br), 4.28(2H,q), 4.75(1H,br), 6.33(1H,s), 6.99(1H,d), 7.3-7.5(6H,m), 7.69(2H,d).
3-81		2HCl	pow.	NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 1.21(3H,t), 2.4-2.6(4H,m), 2.97(4H,m), 3.23(1H,br), 3.3-3.6(4H,m), 4.11(2H,q), 4.42(1H,d), 6.80(1H,s), 7.14(1H,d), 7.3-7.5(5H,m), 7.64(1H,d), 7.73(2H,d), 11.85(1H,br).
3-82		-	amo.	NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 1.25(3H,t), 1.39(2H,m), 1.97(2H,br), 2.45(3H,t), 2.63-2.68(6H,m), 3.22(1H,m), 3.87(1H,m), 4.02(1H,m), 4.14(2H,q), 4.55(1H,br), 5.63(1H,d), 6.32(1H,s), 6.98(1H,d), 7.36-7.40(6H,m), 7.69-7.70(2H,m).
3-83		-	amo.	NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 1.26-1.30(4H,m), 1.36-1.45(4H,m), 1.61(3H,s), 1.98(1H,br), 2.63(3H,s), 2.88(1H,m), 3.21-3.30(2H,m), 3.85(1H,br), 4.02(1H,m), 4.19(2H,q), 4.50(1H,br), 6.32(1H,s), 6.57(1H,br), 6.98(1H,d), 7.34-7.45(5H,m), 7.69(2H,d).
3-84		-	amo.	NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 1.27(3H,t), 1.61-1.71(6H,m), 1.80-1.93(2H,m), 2.31(1H,m), 2.52(2H,t), 2.63(3H,s), 2.79(1H,m), 3.16(1H,m), 3.51(2H,q), 3.94(1H,d), 4.13-4.18(2H,m), 4.55(1H,m), 6.18(1H,m), 6.32(1H,s), 6.97(1H,d), 7.22(1H,m), 7.34-7.69(5H,m), 7.70(2H,m).

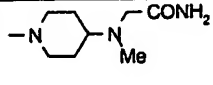
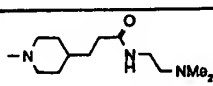

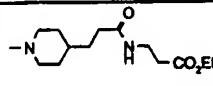
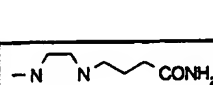

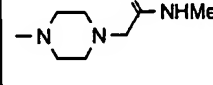
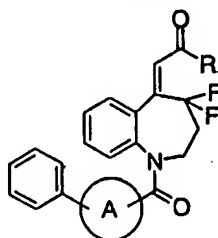
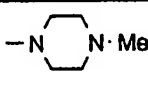
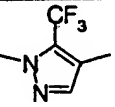
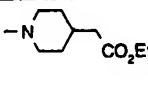
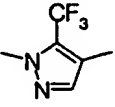
3-85		-	pow.	NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 1.4-1.5(2H,m), 1.7-1.8(2H,m), 2.33(3H,s), 3.06(3H,s), 3.94(1H,d), 4.70(1H,d), 6.33(1H,s), 6.99(1H,d), 7.3-7.5(6H,m), 7.69(2H,d).
3-86		HCl	pow.	NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 0.96-1.15(1H,m), 1.47(3H,m), 1.68-1.72(1H,m), 2.14(2H,m), 2.52(3H,s), 2.75(3H,s), 2.77(3H,s), 3.07-3.13(4H,m), 3.87(3H,m), 4.33-4.37(1H,m), 6.78(1H,s), 7.12(1H,d), 7.29-7.33(1H,m), 7.40-7.47(4H,m), 7.52-7.54(1H,m), 7.74-7.77(2H,m), 8.20(1H,m).
3-87		-	amo.	NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 1.16-1.29(5H,m), 2.18(2H,t), 2.52(2H,t), 2.63(3H,s), 3.48-3.54(2H,m), 4.15(2H,q), 6.32(1H,s), 6.96-6.98(1H,m), 7.21-7.26(1H,m), 7.34-7.46(5H,m), 7.68-7.71(2H,m).
3-88		HCl	pow.	NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 1.91(2H,m), 2.18(2H,m), 2.50(3H,s), 2.7-3.3(2H,m), 2.9-3.2(2H,m), 2.43(1H,d), 6.78(1H,s), 6.92(1H,s), 7.15(1H,d), 7.33(1H,t), 7.4-7.5(4H,m), 7.63(1H,d), 7.73(2H,d).
3-89		HCl	pow.	NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 2.51(3H,s), 2.67(3H,d), 4.00(2H,s), 6.78(1H,s), 7.14(1H,d), 7.31-7.36(1H,m), 7.41-7.48(4H,m), 7.62-7.64(1H,m), 7.72-7.74(2H,m).
3-90		HCl	pow.	NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 1.19(3H,t), 2.51(3H,s), 3.34-3.41(2H,m), 4.00(2H,s), 4.07(2H,q), 6.78(1H,s), 7.14(1H,d), 7.30-7.36(1H,m), 7.41-7.48(4H,m), 7.62-7.65(1H,m), 7.72-7.74(2H,m).
3-91		HCl	pow.	NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 2.53(3H,s), 2.83-2.87(6H,m), 6.86(1H,s), 7.12-7.15(1H,m), 7.29-7.33(1H,m), 7.42-7.45(4H,m), 7.58-7.60(1H,m), 7.74-7.76(2H,m).

表 4



Ex.	R <sub>1</sub>	A	Sal.	For.	
4			HCl	pow.	m/z: 560(FAB, M <sup>+</sup> +1) NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 2.42(1H,br), 2.85(3H,s), 3.27(1H,br), 3.5-3.7(4H,m), 4.0-4.2(3H,m), 4.73(1H,br), 5.02(1H,br), 6.34(1H,br), 6.9-7.1(2H,m), 7.3-7.6(8H,m), 13.37(1H,br).
4-1			-	amo.	m/z: 631(FAB, M <sup>+</sup> +1) NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 1.28(3H,t), 1.19(2H,d), 2.07(1H,br), 2.2-2.3(2H,m), 2.6-2.7(1H,m), 3.16(1H,t), 3.90(1H,d), 4.14(2H,q), 4.60(1H,br), 6.32(1H,s), 6.92(1H,d), 7.00(1H,s), 7.2-7.5(8H,m).

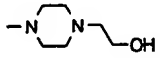
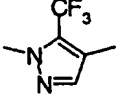
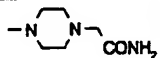
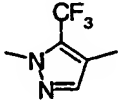
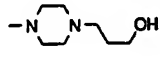
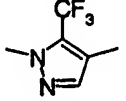
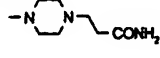
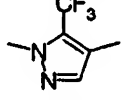
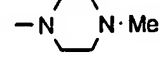
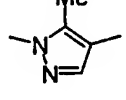

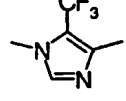
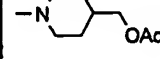
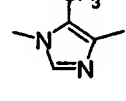
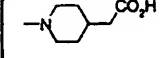
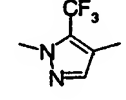
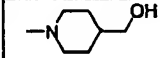
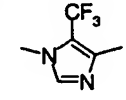
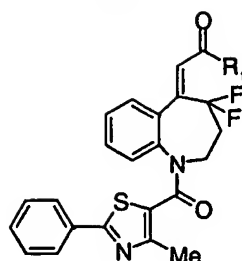
4-2			HCl	pow.	m/z: 631(FAB, M <sup>+</sup> +1) NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 3.00(1H, br), 3.2-3.3(3H, br), 3.5-3.7(3H, m), 3.80(3H, s), 4.08(1H, br), 4.42(1H, d), 5.38(1H, br), 6.82(1H, s), 7.01(1H, d), 7.09(1H, s), 7.3-7.4(3H, m), 7.44(1H, t), 7.5-7.6(3H, m), 7.63(1H, d), 10.65(1H, br).
4-3			HCl	amo.	m/z: 603(FAB, M <sup>+</sup> +1) NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 4.00(2H, s), 6.82(1H, s), 7.02(1H, d), 7.09(1H, s), 7.37-7.71(9H, m), 8.08(1H, br).
4-4			HCl	amo.	m/z: 604(FAB, M <sup>+</sup> +1) NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 1.85-1.89(2H, m), 2.46(2H, br), 6.83(1H, s), 7.02(1H, d), 7.10(1H, s), 7.37-7.64(8H, m).
4-5			HCl	oamo.	m/z: 617(FAB, M <sup>+</sup> +1) NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 3.02(2H, m), 6.89-6.92(1H, m), 6.98(1H, s), 7.23-7.50(9H, m).
4-6			HCl	pow.	m/z: 506(FAB, M <sup>+</sup> +1) NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 2.45(3H, s), 2.79(3H, s), 2.8-3.2(4H, m), 3.4-3.7(3H, m), 4.0-4.2(1H, br), 4.4-4.5(1H, br), 4.8-4.9(1H, br), 6.23(1H, br), 6.75(1H, s), 7.16(1H, d), 7.3-7.6(7H, m), 7.67(1H, d), 11.16(1H, br).
4-7			-	amo.	m/z: 559(FAB, M <sup>+</sup> +1) NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 2.43(1H, br), 2.45(2H, t), 2.51(2H, t), 2.53(1H, br), 3.40(1H, br), 3.83-3.99(4H, m), 4.90(1H, br), 6.35(1H, s), 6.99(1H, d), 7.16-7.54(9H, m).
4-8			-	pow.	NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 1.10-1.32(2H, m), 1.65(3H, s), 1.72-1.81(2H, m), 1.89(1H, m), 2.05(3H, s), 3.67(1H, m), 3.06(1H, m), 3.92(2H, br), 4.67(1H, d), 6.67(1H, s), 6.96(1H, d), 7.16-7.22(3H, m), 7.28-7.35(1H, m), 7.39-7.52(5H, m).
5-25			-	pow.	m/z: 603(FAB, M <sup>+</sup> +1) NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 1.2-1.4(2H, m), 1.83(2H, d), 2.0-2.1(1H, m), 2.3-2.5(3H, m), 2.70(2H, t), 3.17(2H, t), 3.91(1H, t), 4.62(1H, d), 4.98(1H, br), 6.33(1H, s), 6.92(1H, d), 7.00(1H, s), 7.2-7.5(8H, m).
10-2			-	amo.	m/z: 575(FAB, M <sup>+</sup> +1) NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 1.64-1.85(4H, m), 2.30-2.75(4H, m), 3.06(1H, t), 3.31(1H, br), 3.45-3.51(2H, m), 4.24(1H, br), 4.67(2H, d), 4.89(1H, br), 6.29(1H, t), 6.96(1H, d), 7.16-7.54(9H, m).



表 5



Ex.	R <sub>1</sub>	Sal.	For.	
5		-	pow.	m/z: 566(FAB, M <sup>+</sup> +1) NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 1.0-1.2(1H,m), 1.5-2.2(5H,m), 2.4-2.7(5H,m), 2.68(1H,br), 3.86(1H,d), 4.35(1H,d), 4.83(1H,br), 6.77(1H,s), 7.12(1H,d), 7.3-7.6(6H,m), 7.75(2H,d), 12.10(1H,s).
5-1		-	pow.	m/z: 567(FAB, M <sup>+</sup> +1) NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 2.41(2H,br), 2.52(3H,s), 3.08(2H,s), 3.50(4H,br), 6.77(1H,s), 7.12(1H,d), 7.29-7.32(1H,m), 7.41-7.49(4H,m), 7.55-7.57(1H,m), 7.74-7.76(2H,m).
5-2		-	amo.	m/z: 581(FAB, M <sup>+</sup> +1) NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 2.57(2H,t), 2.64(3H,s), 2.80(2H,t), 3.64(1H,br), 6.31(1H,s), 7.01(1H,d), 7.3-7.5(6H,m), 7.69(2H,d).
5-3		-	pow.	m/z: 580(FAB, M <sup>+</sup> +1) NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 0.98-1.18(1H,m), 1.46(2H,m), 1.67(2H,m), 2.23-2.25(2H,m), 2.52(3H,s), 3.85-3.89(1H,m), 4.33-4.37(1H,m), 6.78(1H,s), 7.12(1H,d), 7.28-7.33(1H,m), 7.40-7.47(4H,m), 7.54(1H,m), 7.74-7.77(2H,m), 12.02(1H,s).
5-4		-	amo.	m/z: 582(FAB, M <sup>+</sup> +1) NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 2.52(3H,s), 3.86(2H,s), 6.79(1H,s), 7.12(1H,d), 7.28-7.33(1H,m), 7.40-7.45(4H,m), 7.53-7.56(1H,m), 7.74-7.76(2H,m).
5-5		-	amo.	m/z: 578(FAB, M <sup>+</sup> +1) NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 2.60(3H,s), 5.77(1H,d), 6.33(1H,s), 6.76-6.84(1H,m), 6.95(1H,d), 7.19-7.42(6H,m), 7.66-7.68(2H,m).
5-6		-	amo.	m/z: 595(FAB, M <sup>+</sup> +1) NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 2.31-2.32(2H,m), 2.51(3H,s), 2.57-2.63(2H,m), 3.58-3.60(4H,m), 4.22(2H,s), 6.73(1H,s), 7.11(1H,d), 7.30-7.33(1H,m), 7.40-7.45(4H,m), 7.53-7.54(1H,m), 7.72-7.73(2H,m).
5-7		-	pow.	NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 1.64-1.82(2H,m), 1.90-2.06(2H,m), 2.59(1H,m), 2.63(3H,s), 3.23(1H,m), 3.86(1H,d), 6.32(1H,br), 6.68(1H,d), 7.24(1H,m), 7.33-7.41(4H,m), 7.44(1H,m), 7.69(2H,m).
5-8		-	amo.	NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 1.33(3H,d), 2.66(3H,s), 3.6-3.8(3H,m), 6.31(1H,s), 6.99(1H,d), 7.3-7.5(6H,m), 7.69(2H,d).
5-9		-	pow.	NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 1.34(6H,s), 2.63(3H,s), 3.64(1H,br), 6.31(1H,s), 7.00(1H,d), 7.3-7.5(6H,m), 7.69(2H,d).



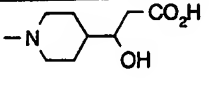
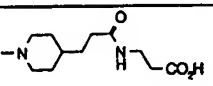
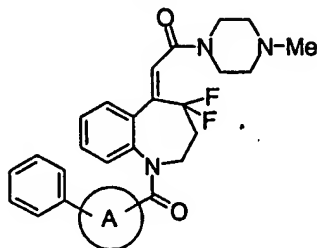
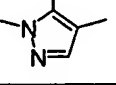
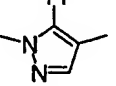
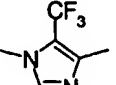
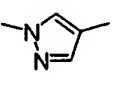
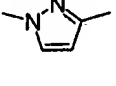
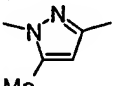
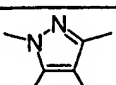
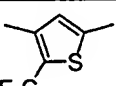
5-23		-	amo.	NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 1.26(2H,m), 1.62(2H,m), 2.61(3H,s), 6.33(1H,s), 6.96(1H,d), 7.21-7.26(1H,m), 7.34-7.38(4H,m), 7.43-7.46(1H,m), 7.67-7.69(2H,m).
5-24		-	amo.	NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 1.43(2H,m), 2.36(2H,t), 2.51(3H,s), 3.18-3.24(2H,m), 6.77(1H,s), 7.10-7.13(1H,m), 7.27-7.33(1H,m), 7.39-7.46(4H,m), 7.52-7.54(1H,m), 7.74-7.76(2H,m), 7.88(1H,br), 12.17(1H,s).

表 6



Ex.	A	Sal.	For.	
7		HCl	pow.	m/z: 520(FAB,M <sup>+</sup> +1) NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 1.03(3H,t), 3.45(3H,s), 4.39-4.44(1H,m), 6.24(1H,s), 6.78(1H,s), 7.09(1H,d), 7.37-7.69(7H,m), 7.69-7.95(1H,m).
7-1		HCl	amo.	m/z: 534(FAB,M <sup>+</sup> +1) NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 0.74-0.76(3H,m), 3.34(3H,s), 4.06(1H,m), 4.39(1H,m), 6.23(1H,s), 6.79(1H,s), 7.06(1H,d), 7.36-7.55(7H,m), 7.67-7.69(1H,m).
7-2		HCl	amo.	m/z: 560(FAB,M <sup>+</sup> +1) NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 2.72-2.86(4H,m), 2.94(2H,br), 3.16(2H,br), 3.35-4.00(4H,br), 4.23(1H,br), 4.43(1H,br), 4.75(1H,br), 6.39(1H,s), 6.92(1H,d), 7.25-7.40(4H,m), 7.44-7.66(5H,m), 7.91(1H,s), 11.20(1H,br).
7-3		HCl	oamo.	NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 3.34(3H,s), 4.02(1H,br), 4.37-4.41(1H,m), 4.80(1H,br), 6.67(1H,br), 6.73(1H,s), 7.25(1H,d), 7.34(1H,m), 7.45-7.50(3H,m), 7.58(1H,t), 7.66-7.69(2H,m), 7.72-7.75(1H,m).
7-4		HCl	yamo.	NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 3.34(3H,s), 4.37-4.41(1H,m), 6.43(1H,br), 6.45(1H,s), 7.06-7.09(1H,m), 7.28-7.35(2H,m), 7.40-7.45(5H,m), 7.61-7.63(1H,m), 8.36(1H,s).
7-5		HCl	amo.	NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 2.73(3H,s), 3.34(3H,s), 3.99-4.06(2H,m), 4.35-4.40(1H,m), 6.13(1H,br), 6.34(1H,br), 7.06-7.16(3H,m), 7.39-7.57(6H,m).
7-6		HCl	yamo.	NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 2.07(3H,s), 2.15(3H,s), 3.40(3H,s), 4.02-4.04(2H,m), 4.35-4.39(2H,m), 6.18(1H,s), 7.00-7.50(9H,m).
7-7		HCl	pow.	NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 2.66-2.85(5H,br), 3.04(1H,m), 3.22(1H,m), 3.37-3.50(3H,m), 4.05(1H,m), 4.37(1H,m), 4.78(1H,m), 6.44(1H,s), 6.60(1H,s), 7.20(2H,d), 7.38-7.46(4H,m), 7.52(1H,t), 7.60(1H,t), 7.73(1H,d), 10.76(1H,br).

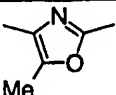
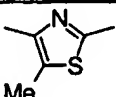

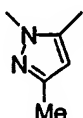
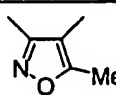
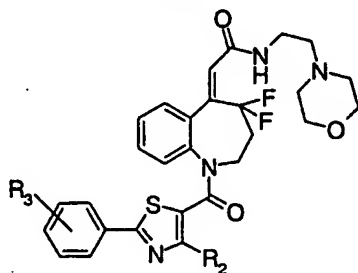
7-8		-	amo.	NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 2.22-2.30(4H,m), 2.47(3H,br), 2.55-2.85(2H,m), 3.33(1H,m), 3.42-3.54(2H,m), 3.65(2H,br), 4.91(1H,m), 6.22(1H,s), 7.02(1H,d), 7.22-7.36(5H,m), 7.38-7.50(3H,m).
7-9		-	amo.	NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 2.08(4H,m), 2.23(3H,s), 2.33(4H,br), 2.55(3H,s), 3.29(3H,br), 3.38-3.68(3H,m), 4.88(1H,m), 6.06(1H,s), 7.02-7.66(9H,m).
7-10		HCl	amo.	NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 3.34(3H,s), 4.41-4.43(1H,m), 5.68(1H,s), 6.79(1H,s), 7.14(1H,d), 7.32-7.37(1H,m), 7.42-7.55(7H,m), 7.63-7.65(1H,m).
7-11		HCl	amo.	NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 2.81(3H,s), 3.44(3H,s), 4.06-4.11(1H,m), 4.42-4.47(1H,m), 5.47(1H,s), 6.78(1H,s), 7.13(1H,d), 7.39-7.49(7H,m), 7.62-7.65(1H,m).
7-12		-	amo.	NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 2.22(3H,s), 2.34(3H,s), 2.38-2.50(5H,m), 2.67(1H,br), 3.54(3H,br), 3.60-3.80(2H,br), 6.47(1H,d), 7.02(1H,m), 7.20(2H,br), 7.25-7.60(4H,br), 7.62-7.90(2H,m).

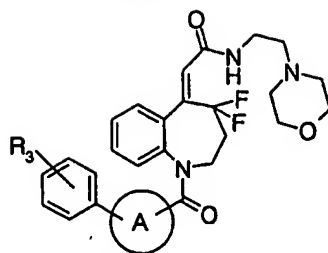
表 7



Ex.	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Sal.	For.	
7-13	-H	-H	HCl	pow.	NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 2.39(1H,br), 2.67(1H,m), 3.0-3.6(9H,m), 3.7-4.0(4H,m), 4.84(1H,d), 6.59(1H,s), 7.27(1H,s), 7.29(1H,s), 7.4-7.6(6H,m), 7.84(2H,m), 8.64(1H,t), 11.16(1H,br).
7-14	-Me	-H	HCl	pow.	NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 2.0-2.5(2H,br), 2.66(3H,s), 2.92-2.94(2H,m), 3.24(2H,br), 3.52-3.55(2H,m), 3.82(2H,br), 3.97-4.0(2H,m), 4.24-4.3(2H,m), 6.44(1H,s), 6.93(1H,d), 7.2-7.4(4H,m), 7.56(1H,d), 7.78(2H,d), 8.48(1H,br), 12.49(1H,br).
7-15	-Et	-H	HCl	pow.	NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 1.23(3H,t), 2.40(1H,br), 2.67(1H,br), 2.87(2H,m), 3.0-3.25(4H,m), 3.3-3.7(5H,m), 3.8-4.0(4H,m), 5.87(1H,br), 6.63(1H,s), 7.04(1H,d), 7.2-7.5(5H,m), 7.79(2H,m), 8.67(1H,t), 11.39(1H,br).
7-16	-OMe	-H	HCl	pow.	NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 2.45(2H,m), 3.05-3.25(4H,m), 3.3-3.6(5H,m), 3.71(3H,s), 3.75-4.0(4H,m), 4.82(1H,br), 6.48(1H,s), 7.06(1H,d), 7.25-7.55(5H,m), 7.83(2H,m), 8.56(1H,t), 11.08(1H,br).
7-17	-CF <sub>3</sub>	-H	HCl	pow.	NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 2.4-2.5(1H,br), 2.9-3.0(1H,br), 3.3-3.4(4H,m), 3.5-3.6(2H,m), 3.84(2H,d), 3.9-4.1(2H,m), 4.2-4.3(2H,m), 4.9-5.0(1H,br), 6.46(1H,s), 6.97-6.99(1H,m), 7.2-7.5(5H,m), 7.79-7.81(2H,m), 8.52(1H,br), 12.56(1H,br).

7-18	-Me	2-Me	HCl	pow.	NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 2.32(3H,s), 2.39(1H,m), 2.53(3H,s), 2.89(1H,m), 3.05-3.25(4H,m), 3.4-3.6(5H,m), 3.7-4.0(4H,m), 4.86(1H,br), 6.47(1H,s), 7.11(1H,d), 7.2-7.6(7H,m), 8.64(1H,t), 11.11(1H,br).
7-19	-Me	3-Me	HCl	pow.	NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 2.33(3H,s), 2.41(1H,m), 2.48(3H,s), 2.68(1H,m), 3.05-3.25(5H,m), 3.4-3.6(4H,m), 3.8-4.0(4H,m), 4.86(1H,br), 6.62(1H,s), 7.07(1H,d), 7.2-7.7(7H,m), 8.66(1H,t), 11.32(1H,br).
7-20	-Me	4-Me	HCl	pow.	NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 2.32(3H,s), 2.39(1H,m), 2.48(3H,s), 2.67(1H,m), 3.05-3.25(5H,m), 3.4-3.65(4H,m), 3.75-4.0(4H,m), 4.86(1H,br), 6.40(1H,br), 6.61(1H,s), 7.07(1H,d), 7.2-7.35(3H,m), 7.42(2H,m), 7.66(2H,d), 8.66(1H,t), 11.37(1H,br).
7-21	-Me	2-CF <sub>3</sub>	HCl	pow.	NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 2.41(1H,m), 2.50(3H,s), 2.8(1H,m), 3.0-3.25(5H,m), 3.5-3.7(4H,m), 3.75-4.0(4H,m), 4.87(1H,br), 6.41(1H,s), 7.09(1H,d), 7.30(1H,m), 7.35-7.55(3H,m), 7.70(2H,m), 7.85(1H,m), 8.67(1H,t), 11.28(1H,br).
7-22	-Me	4-CF <sub>3</sub>	HCl	pow.	NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 2.51(3H,s), 3.1-3.2(4H,m), 3.4-3.6(4H,m), 3.79-3.85(2H,m), 3.93-3.97(2H,m), 6.64(1H,s), 7.10(1H,d), 7.26-7.45(3H,m), 7.78(2H,d), 8.01(2H,d), 8.64(1H,m), 11.06(1H,br).
7-23	-Me	2-OMe	HCl	ypow.	NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 2.46(1H,br), 2.49(3H,s), 2.65(1H,br), 3.0-3.25(5H,m), 3.46(2H,d), 3.60(2H,br), 3.8-4.0(7H,m), 4.88(1H,br), 6.37(1H,s), 7.0-7.5(7H,m), 8.15(1H,m), 8.77(1H,t), 11.58(1H,br).
7-24	-Me	3-OMe	HCl	pow.	NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 2.45(1H,br), 2.48(3H,s), 2.67(1H,br), 3.0-3.3(5H,m), 3.46(2H,d), 3.59(2H,m), 3.79(3H,s), 3.8-4.0(4H,m), 4.86(1H,br), 6.23(1H,br), 6.61(1H,s), 7.0-7.1(2H,m), 7.25-7.45(6H,m), 8.68(1H,t), 11.48(1H,br).
7-25	-Me	4-OMe	HCl	ypow.	NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 2.43(1H,m), 2.47(3H,s), 2.67(1H,m), 3.05-3.25(5H,m), 3.46(2H,d), 3.58(2H,br), 3.79(3H,s), 3.8-4.0(4H,m), 4.86(1H,br), 6.07(1H,br), 6.59(1H,s), 6.97(2H,m), 7.07(1H,d), 7.29(1H,m), 7.4(2H,m), 7.70(2H,m), 8.66(1H,t), 11.34(1H,br).
7-26	-Me	2-F	HCl	ypow.	NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 2.42(1H,br), 2.50(3H,s), 2.67(1H,m), 3.0-3.25(5H,m), 3.47(2H,d), 3.59(2H,m), 3.8-4.0(4H,m), 4.87(1H,br), 6.35(1H,s), 7.11(1H,d), 7.25-7.6(6H,m), 8.10(1H,m), 8.73(1H,t), 11.35(1H,br).
7-27	-Me	3-F	HCl	pow.	NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 2.41(1H,br), 2.66(1H,m), 3.05-3.25(5H,m), 3.35(3H,s), 3.47(2H,d), 3.56(2H,br), 3.80(2H,t), 3.95(2H,m), 6.67(1H,s), 7.08(1H,d), 7.25-7.65(7H,m), 8.63(1H,t), 10.98(1H,br).
7-28	-Me	4-F	HCl	pow.	NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 2.40(1H,m), 2.49(3H,s), 2.70(1H,m), 3.05-3.25(4H,m), 3.3-3.65(5H,m), 3.75-4.0(4H,m), 4.87(1H,br), 6.64(1H,s), 7.07(1H,d), 7.2-7.35(3H,m), 7.43(2H,m), 7.84(2H,m), 8.67(1H,t), 11.37(1H,br).
7-29	-Me	3-Cl	HCl	pow.	NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 2.40(1H,m), 2.49(3H,s), 2.75(1H,m), 3.0-3.25(4H,m), 3.4-3.7(5H,m), 3.75-4.0(4H,m), 4.86(1H,br), 6.67(1H,s), 7.08(1H,d), 7.29(1H,m), 7.35-7.55(4H,m), 7.74(1H,m), 7.81(1H,m), 8.66(1H,t), 11.27(1H,br).

表 8



Ex.	A	R <sub>1</sub>	Sal	For.	
6		-H	-	pow.	NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 2.4-2.6(6H,m), 3.3-3.6(2H,m), 3.6-3.7(4H,m), 4.93(1H,br), 6.28(1H,s), 6.40(1H,br), 6.92(1H,br), 7.2-7.5(8H,m), 7.80(1H,br).
7-30		-H	-	amo.	NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 2.3-2.6(6H,m), 3.3-3.7(5H,m), 6.26(1H,s), 7.3-7.7(10H,m).
7-31		-H	-	pow.	NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 2.5-3.3(6H,m), 3.3-3.6(4H,m), 3.6-3.7(4H,m), 6.30(1H,s), 6.58(1H,s), 7.03(1H,d), 7.2-7.5(6H,m), 7.64-7.67(2H,m).
7-32		-H	HCl	pow.	NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 2.52(3H,s), 2.92(2H,br), 3.22(2H,br), 3.5-3.54(2H,m), 3.8-3.82(2H,m), 3.99-4.00(2H,m), 4.25-4.28(2H,m), 5.36(1H,br), 6.39(1H,s).
7-33		-H	HCl	pow.	NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 3.11-3.21(4H,m), 3.35(3H,s), 3.46-3.57(4H,m), 3.76-3.83(2H,m), 3.94-4.06(2H,m), 6.45(1H,s), 6.57(1H,br), 6.97(1H,br), 7.25-7.40(8H,m), 8.68(1H,br), 10.92(1H,br).
7-34		-H	HCl	pow.	NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 2.3-2.8(6H,m), 3.0-3.25(4H,m), 3.35-3.65(4H,m), 3.75-4.0(4H,m), 4.87(1H,br), 6.38(1H,s), 6.92(1H,d), 7.15(1H,t), 7.27(1H,t), 7.35-7.5(5H,m), 8.63(1H,t), 11.18(1H,br).
7-35		-H	HCl	pow.	NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 2.31(3H,s), 3.0-3.2(4H,m), 3.3-3.6(6H,m), 3.75-3.8(2H,m), 3.94-4.04(2H,m), 6.49(1H,s), 7.02(1H,d), 7.2-7.5(8H,m), 8.60(1H,br), 10.80(1H,br).
7-36		-H	HCl	pow.	NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 2.53(3H,s), 2.6-2.7(3H,m), 3.20(2H,m), 3.47-3.49(2H,m), 3.79(2H,br), 3.99(2H,br), 4.2-4.3(2H,m), 6.31(1H,s), 7.00(1H,d), 7.2-7.5(6H,m), 7.66(1H,d), 8.34(1H,br), 12.56(1H,br).
7-37		-H	2HCl	pow.	NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 2.50(3H,s), 3.1-3.2(4H,m), 3.46(2H,d), 3.57(2H,m), 3.79-3.85(2H,m), 3.94-4.0(2H,m), 6.39(1H,s), 7.2-7.5(8H,m), 7.96(1H,br), 8.68(1H,br), 11.18(1H,br).
7-38		-H	HCl	pow.	NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 2.50(3H,s), 2.7-3.0(2H,m), 3.1-3.3(2H,m), 3.4-3.6(2H,m), 3.7-3.8(2H,m), 3.9-4.3(4H,m), 6.36(1H,s), 6.56(1H,br), 7.01(1H,d), 7.3-7.5(6H,m), 7.61(1H,d), 8.38(1H,br), 12.42(1H,br).
7-39		-H	HCl	pow.	NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 2.50(3H,s), 3.1-3.2(4H,m), 3.3-3.7(6H,m), 3.78-3.83(2H,m), 3.96-3.99(2H,m), 6.54(1H,s), 6.87(1H,br), 7.1-7.6(7H,m), 8.71(1H,br), 10.92(1H,br).
7-40		-H	-	pow.	NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 2.41(3H,s), 2.4-2.6(6H,m), 3.3-3.8(7H,m), 5.03(1H,br), 5.96(1H,s), 7.1-7.6(7H,m), 7.91(2H,d).

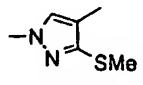
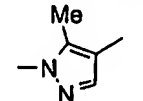
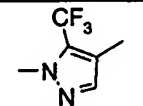
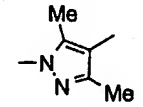
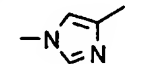
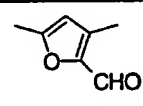
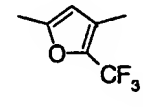
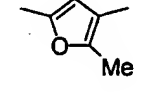
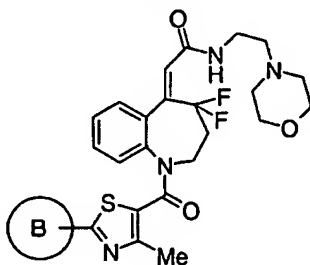
7-41		-H	-	pow.	NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 2.4-2.5(6H,m), 2.57(3H,s), 3.41(1H,br), 3.72-3.40(4H,m), 6.17(1H,s), 6.26(1H,s), 6.40(1H,br), 7.2-7.6(8H,m).
7-42		-H	HCl	pow.	NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 2.45(3H,s), 3.0-3.3(4H,m), 3.4-3.7(5H,m), 3.8-3.9(2H,m), 3.9-4.0(2H,m), 6.28(1H,br), 6.55(1H,s), 7.10(1H,d), 7.3-7.6(7H,m), 8.62(1H,d), 10.94(1H,br).
7-43		-H	HCl	pow.	NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 3.1-3.3(4H,m), 3.4-3.6(4H,m), 3.5-3.81(2H,m), 3.95-3.98(2H,m), 6.60(1H,s), 6.96(1H,d), 7.32-7.51(7H,m), 8.61(1H,br), 10.81(1H,br).
7-44		-H	-	amo.	NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 2.04(3H,br), 2.14(3H,br), 2.4-2.6(6H,m), 3.44-3.49(3H,m), 3.70-3.73(5H,m), 6.23(1H,s), 6.50(1H,br), 6.85(1H,br), 7.2-7.5(7H,m).
7-45		-H	HCl	opow.	NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 3.0-3.2(4H,m), 3.3-3.6(4H,m), 3.7-3.8(2H,m), 3.9-4.0(2H,m), 6.42(1H,s), 7.3-7.6(10H,m), 8.57(1H,t), 10.82(1H,br).
7-46		4-Cl	HCl	pow.	NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 2.94(2H,br), 3.24(2H,br), 3.58(2H,br), 4.02(2H,br), 4.29(2H,br), 6.08(1H,s), 6.40(1H,s), 6.98(1H,d), 7.2-7.6(7H,m), 8.44(1H,br), 9.92(1H,s).
7-47		4-Cl	HCl	pow.	NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 3.1-3.3(4H,m), 3.5-3.7(4H,m), 3.8-4.0(4H,m), 6.42(1H,s), 6.64(1H,s), 7.02(1H,d), 7.3-7.7(7H,m), 8.64(1H,br), 10.88(1H,br).
7-48		3-NO <sub>2</sub>	HCl	pow.	NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 2.42(3H,s), 3.0-3.3(4H,m), 3.4-3.6(4H,m), 3.7-3.8(2H,m), 3.9-4.0(2H,m), 6.65(1H,s), 7.07(1H,d), 7.29(1H,t), 7.4-7.5(2H,m), 7.63(1H,t), 7.84(1H,d), 8.1-8.2(2H,m), 8.62(1H,m), 10.83(1H,br).

表 9



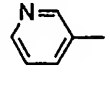
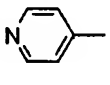
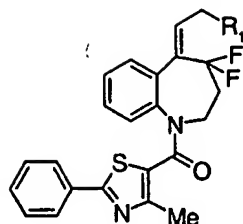
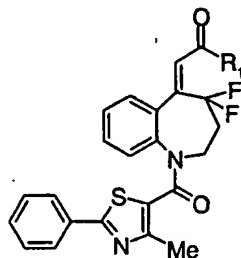
Ex.	B	Sal.	For.	
7-49		2HCl	pow.	NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 2.41(1H,m), 2.52(3H,s), 2.70(1H,m), 3.0-3.25(5H,m), 3.4-3.7(4H,m), 3.8-4.0(4H,m), 4.87(1H,br), 6.73(1H,s), 6.86(1H,br), 7.09(1H,d), 7.28(1H,m), 7.42(2H,m), 7.67(1H,m), 8.44(1H,d), 8.65-8.8(2H,m), 9.09(1H,s), 11.54(1H,br).
7-50		2HCl	pow.	NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 2.41(1H,m), 2.55(3H,s), 2.71(1H,m), 3.05-3.25(5H,m), 3.4-3.7(4H,m), 3.8-4.0(4H,m), 4.86(1H,br), 6.73(1H,s), 7.10(1H,d), 7.27(1H,m), 7.43(2H,m), 8.14(2H,m), 8.6-8.85(3H,m), 11.51(1H,br).

表 1 0



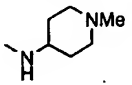
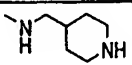
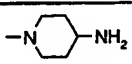
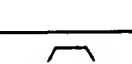
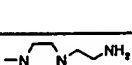

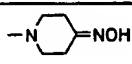
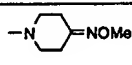
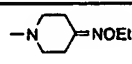
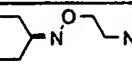
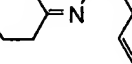
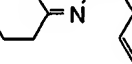
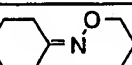
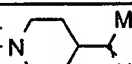
Ex.	R <sub>1</sub>	Sal.	For.	
8	-OH	-	amo.	NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 1.57(2H,br), 1.75(1H,t), 2.66(3H,s), 4.65(2H,b r), 6.19(1H,m), 6.93-7.00(1H,d), 7.21-7.30(1H,m), 7.34-7.52(5H,m).
9		2HCl	pow.	NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 2.69(3H,s), 3.2-4.7(13H,m), 6.51(1H,br), 7.11(1H,d), 7.3-7.9(8H,m).
9-1		-	oil.	NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 1.6-1.8(2H,br), 2.02(3H,s), 2.0-2.5(3H,m), 2.63(3H,s), 2.96(2H,br), 3.3-3.4(1H,br), 3.90(2H,d), 4.78(1H,br), 6.18(1H,br), 6.92(1H,d), 7.2-7.4(6H,m), 7.68(2H,d).
10-3		HCl	pow.	NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 1.4-1.9(5H,m), 2.52(3H,s), 3.0-3.3(4H,m), 3.5-3.7(1H,br), 4.22(1H,br), 6.56(1H,br), 7.14(1H,d), 7.3-7.6(6H,m), 7.80(2H,d), 10.71(1H,br).

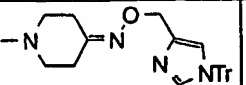
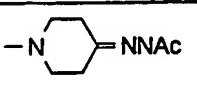
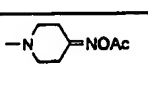
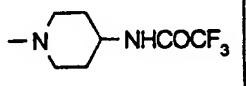
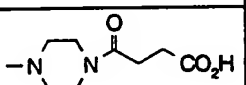
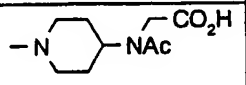
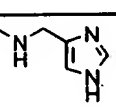
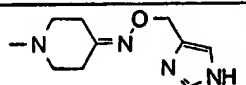
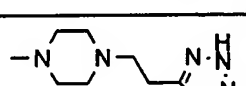
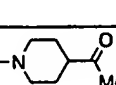
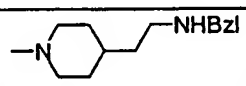
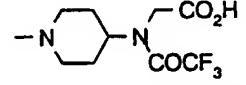
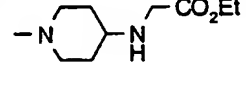
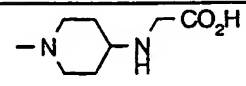
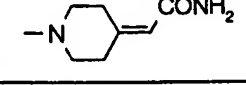
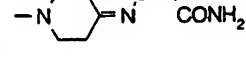
表 1 1

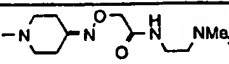
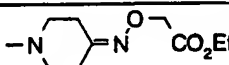
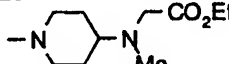
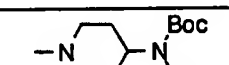
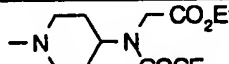
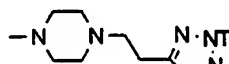
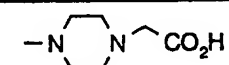
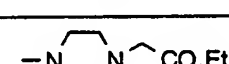





Ex.	R <sub>1</sub>	Sal.	For.	
9-2		HCl	pow.	NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 1.36(1H,br), 1.8-1.9(2H,m), 2.13(1H,br), 2.33(2H,br), 2.50(3H,s), 2.69(1H,t), 3.0-3.3(6H,m), 3.4-3.5 (2H,m), 3.8-4.0(6H,m), 4.34(1H,br), 4.82(1H,br), 6.79(1H,s), 7.12(1H,d), 7.3-7.6(6H,m), 7.75(2H,d), 10.36(1H,br).
10		-	pow.	m/z: 552(FAB,M <sup>+</sup> +1) NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 1.67(3H,m), 2.52(3H,s), 3.84-3.88(1H,m), 4.33-4.35(1H,m), 6.77(1H,s), 7.12(1H,d), 7.28-7.33(1H,m), 7.40-7.54(5H,m), 7.74-7.76(2H,m).
10-1		-	amo.	m/z: 538(FAB,M <sup>+</sup> +1) NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 1.27(2H,br), 1.41(1H,br), 1.59(3H,br), 1.73-1.84(3H,m), 2.63(3H,s), 2.64-2.70(2H,m), 3.11(1H,t), 3.46-3.58(2H,m), 3.92(1H,d), 4.65(1H,d), 6.33(1H,s), 6.98(1H,d), 7.23(1H,m), 7.34-7.42(4H,m), 7.45(1H,m), 7.68(1H,d), 7.70(1H,d).
11		HCl	pow.	NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 1.65-1.77(2H,m), 1.90-1.93(2H,m), 2.48(3H,s), 2.93-3.02(2H,m), 3.14(1H,br), 3.24-3.28(2H,m), 4.80(1H,br), 6.56(1H,s), 7.07(1H,d), 7.26-7.29(1H,m), 7.39-7.47(5H,m), 7.75(2H,d), 8.49(1H,d), 9.00(1H,br).



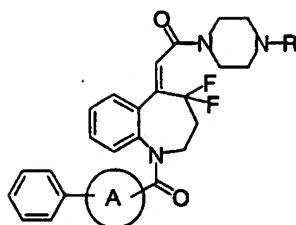
12		-	pow.	NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 1.41-1.51(2H,m), 1.71-1.73(2H,m), 1.89-1.95(2H,m), 2.48(3H,s), 2.71-2.73(2H,m), 3.32(3H,s), 3.54-3.63(1H,m), 6.51(1H,s), 7.06(1H,d), 7.25-7.29(1H,m), 7.38-7.47(5H,m), 7.41-7.48(4H,m), 7.56-7.57(1H,m), 7.73-7.75(2H,m), 8.18(1H,d).
13		2HCl	pow.	NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 1.32-1.40(2H,m), 1.75-1.83(3H,m), 2.49(3H,s), 2.77-2.80(2H,m), 3.00-3.06(2H,m), 3.22-3.26(2H,m), 6.54(1H,s), 7.07(1H,d), 7.28(1H,m), 7.39-7.49(6H,m), 7.73-7.75(2H,m), 8.47(1H,t).
13-1		HCl	pow.	NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 1.37-1.53(2H,m), 1.94-1.97(2H,m), 2.52(3H,s), 2.72-2.78(1H,m), 3.18-3.29(2H,m), 3.92-3.95(1H,m), 4.36(1H,br), 4.80(1H,br), 6.82(1H,s), 7.13(1H,d), 7.30-7.34(1H,m), 7.42-7.47(4H,m), 7.58(1H,d), 7.75-7.76(2H,m), 8.23(2H,br).
13-2		-	pow.	NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 1.60(6H,br), 2.63(3H,s), 2.82-2.93(4H,m), 3.50(2H,t), 3.65(1H,br), 6.31(1H,s), 6.98(1H,d), 7.25-7.27(2H,br), 7.34-7.40(3H,m), 7.44(1H,m), 7.68-7.70(2H,m).
13-3		2HCl	pow.	NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 2.49(3H,s), 3.24(1H,br), 3.50(5H,br), 3.90(4H,br), 6.65(1H,s), 7.08(1H,d), 7.27-7.31(1H,m), 7.39-7.48(4H,m), 7.77-7.79(2H,m), 8.60-8.63(1H,m), 9.66(2H,br).
13-4		-	amo.	NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 1.8-1.9(1H,m), 2.45(3H,s), 2.63(3H,s), 3.18(1H,m), 3.87(1H,d), 6.33(1H,s), 6.97(1H,d), 7.3-7.4(5H,m), 7.45(1H,d), 7.69(2H,d).
14		-	pow.	NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 2.27-2.31(2H,m), 2.53(3H,s), 3.59-3.63(2H,m), 6.85(1H,s), 7.13(1H,d), 7.30-7.34(1H,m), 7.41-7.49(4H,m), 7.56-7.60(1H,m), 7.75(1H,d), 10.54(1H,s).
14-1		-	pow.	NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 2.31(2H,br), 2.42(2H,br), 2.52(3H,s), 3.60-3.65(3H,br), 3.75(3H,d), 6.84(1H,s), 7.13(1H,d), 7.30-7.34(1H,m), 7.41-7.49(4H,m), 7.58(1H,d), 7.74-7.76(2H,m).
14-2		-	pow.	NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 1.23-1.27(3H,m), 2.39-2.43(2H,m), 2.63(3H,d), 3.60-3.66(3H,br), 4.06-4.11(2H,m), 6.36(1H,s), 6.99(1H,d), 7.24-7.28(1H,m), 7.34-7.46(5H,m), 7.68-7.70(2H,m).
14-3		2HCl	pow.	NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 2.34-3.91(22H,m), 2.52(3H,s), 4.38-4.41(2H,m), 6.85(1H,s), 7.14(1H,d), 7.30-7.35(1H,m), 7.40-7.45(4H,m), 7.56-7.59(1H,m), 7.73-7.76(2H,m).
14-4		2HCl	pow.	NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 2.53(3H,s), 3.66-3.68(2H,m), 5.30-5.36(2H,m), 6.85(1H,d), 7.15(1H,d), 7.33-7.36(1H,m), 7.43-7.48(4H,m), 7.56-7.60(1H,m), 7.75(2H,m), 7.90-7.94(2H,m), 8.85-8.86(2H,m).
14-5		HCl	yamo.	NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 2.32-2.34(1H,m), 2.52(3H,s), 3.63-3.65(2H,m), 5.23(2H,s), 6.85(1H,s), 7.12-7.15(1H,m), 7.30-7.35(1H,m), 7.40-7.47(4H,m), 7.56-7.59(1H,m), 7.73-7.77(2H,m), 7.92-7.97(1H,m), 8.37-8.42(1H,m), 8.80-8.84(2H,m).
14-6		HCl	amo.	NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 2.31-2.33(1H,m), 2.53(3H,s), 3.65(2H,br), 5.32(2H,s), 6.85(1H,d), 7.14(1H,d), 7.30-7.35(1H,m), 7.41-7.47(4H,m), 7.56-7.60(1H,m), 7.73-7.83(4H,m), 8.29-8.36(1H,m), 8.76-8.78(2H,m).
14-7		-	pow.	NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 1.72(3H,s), 2.52(3H,s), 2.65-2.73(1H,m), 3.89-3.93(1H,m), 4.36-4.40(1H,m), 6.80(1H,s), 7.12(1H,d), 7.29-7.34(1H,m), 7.41-7.47(4H,m), 7.53-7.56(1H,m), 7.74-7.77(2H,m).

14-8		-	amo.	NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 2.4-2.5(2H,m), 2.63(3H,s), 3.5-3.6(1H,m), 4.99(2H,d), 6.34(1H,s), 6.83(1H,s), 6.9-7.0(1H,m), 7.0-8.0(22H,m), 7.69(2H,d).
15		-	pow.	m/z: 578(FAB,M <sup>+</sup> +1) NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 2.50(3H,s), 3.32(3H,s), 3.5-3.8(3H,m), 6.86(1H,s), 7.14(1H,m), 7.32(1H,t), 7.4-7.5(4H,m), 7.58(1H,t), 7.75(2H,d).
16		-	pow.	NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 2.12(3H,d), 2.52(3H,s), 3.65-3.74(3H,m), 6.85(1H,br), 7.14(1H,d), 7.31-7.34(1H,m), 7.41-7.49(4H,m), 7.58-7.61(1H,m), 7.74-7.76(2H,m).
16-1		-	amo.	NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 1.4-1.6(2H,m), 2.05(2H,d), 2.63(3H,s), 2.82(1H,t), 3.24(1H,t), 4.0-4.1(1H,br), 4.64(1H,br), 6.33(1H,s), 7.00(1H,d), 7.3-7.5(6H,m), 7.69(2H,d).
16-2		-	pow.	NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 2.63(3H,s), 2.6-2.7(4H,m), 3.5-3.8(7H,m), 6.33(1H,s), 7.00(1H,d), 7.3-7.5(6H,m), 7.69(2H,d).
16-3		-	pow.	NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 1.3-1.9(4H,m), 2.02(1.5H,s), 2.23(1.5H,s), 2.61(3H,s), 3.1-3.2(1H,m), 3.8-4.1(5H,m), 4.7-4.8(2H,m), 6.35(1H,s), 6.98(1H,t), 7.2-7.5(6H,m), 7.68(2H,d).
17		-	pow.	NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 2.48(3H,s), 3.12(1H,br), 4.24(2H,br), 4.87(1H,br), 6.52(1H,s), 6.95(1H,br), 7.05(1H,d), 7.2-7.29(1H,m), 7.38-7.48(6H,m), 7.57(1H,br), 7.73-7.75(2H,m), 8.62(1H,br), 11.87(1H,br).
17-1		HCl	pow.	NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 2.33-2.35(1H,m), 2.52(3H,s), 5.06(2H,s), 6.84(1H,m), 7.14(1H,d), 7.30-7.35(1H,m), 7.42-7.50(5H,m), 7.56-7.58(1H,m), 7.69-7.76(3H,m), 9.10(1H,s).
17-2		-	amo.	NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 2.62(3H,s), 2.83(2H,br), 3.17(2H,br), 3.71(2H,br), 6.37(1H,s), 6.99(1H,d), 7.27-7.46(6H,m), 7.66-7.68(2H,m).
18		-	yamo.	NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 1.37(3H,br), 2.06(3H,s), 2.36-2.42(3H,m), 2.74(3H,s), 3.65-3.69(1H,m), 6.78(1H,s), 7.05(1H,d), 7.23-7.42(6H,m), 7.74-7.76(2H,m).
19		HCl	pow.	NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 2.60(3H,s), 4.13(2H,br), 6.77(1H,s), 7.12(1H,d), 7.29-7.34(1H,m), 7.43-7.51(10H,m), 7.74-7.76(2H,m).
20		-	amo.	NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 1.5-2.0(2H,m), 2.63(3H,s), 4.79(1H,m), 6.36(1H,s), 7.00(1H,d), 7.2-7.5(6H,m), 7.67(2H,d).
21		-	amo.	NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 1.28(3H,t), 1.4-1.5(2H,m), 1.8-1.9(2H,m), 2.63(3H,s), 2.7-2.8(1H,m), 3.18(1H,t), 3.84(1H,d), 4.19(2H,q), 6.32(1H,s), 6.98(1H,m), 7.3-7.5(6H,m), 7.68(2H,d).
22		-	ypow.	NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 2.59(3H,s), 6.37(1H,br), 6.97(1H,d), 7.3-7.5(6H,m), 7.67(2H,d).
23		-	pow.	NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 2.64(3H,s), 2.9-3.5(3H,br), 3.6-4.0(3H,br), 5.00(1H,br), 5.71(1H,d), 6.36(1H,s), 6.99(1H,d), 7.2-7.5(6H,m), 7.69(2H,d).
24		-	ypow.	NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 2.52(3H,s), 4.32(2H,s), 6.85(1H,s), 7.13-7.14(2H,m), 7.26-7.34(2H,m), 7.41-7.49(4H,m), 7.57-7.59(1H,m), 7.74-7.76(2H,m).

24-1		HCl	amo.	NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ); 2.52(3H,s), 2.77-2.79(6H,m), 3.14-3.16(2H,m), 3.44-3.50(2H,m), 4.42(2H,s), 6.85(1H,s), 7.14(1H,d), 7.30-7.35(1H,m), 7.43-7.48(4H,m), 7.57-7.59(1H,m), 7.73-7.77(2H,m), 8.01-8.03(1H,m).
24-2		-	amo.	NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 1.29(3H,t), 2.63(3H,s), 4.22(2H,q), 4.58(2H,s), 6.36(1H,s), 6.99(1H,d), 7.24-7.46(6H,m), 7.68-7.70(2H,m).
25		HCl	pow.	NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 1.34(3H,t), 1.6-2.3(6H,m), 2.68(3H,s), 2.99(3H,s), 3.16(1H,m), 3.7-4.2(4H,m), 4.29(2H,q), 4.81(1H,br), 6.36(1H,s), 6.97(1H,d), 7.3-7.5(6H,m), 7.71(2H,d).
25-1		-	amo.	NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 1.46(9H,s), 2.63(3H,s), 2.70(3H,s), 3.95(1H,br), 4.74(1H,br), 6.33(1H,s), 6.98(1H,d), 7.3-7.5(6H,m), 7.69(2H,d).
25-2		-	yamo.	NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 1.28(3H,t), 1.8-2.0(1H,m), 2.63(3H,s), 4.0-4.3(5H,m), 4.7-4.8(1H,m), 6.33(1H,s), 6.99(1H,d), 7.3-7.5(6H,m), 7.69(2H,d).
25-3		-	yamo.	NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 2.47-2.49(3H,m), 2.63(3H,s), 2.83(2H,t), 3.11(2H,t), 3.45(2H,m), 6.30(1H,s), 6.98(1H,m), 7.08-7.44(21H,m), 7.68-7.70(2H,m).
26		-	pow.	NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 2.60(3H,s), 3.8-4.0(1H,m), 4.26(1H,br), 6.33(1H,m), 6.94(1H,d), 7.2-7.5(6H,m), 7.67(2H,br).
27		-	amo.	NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 1.28(3H,t), 2.63(3H,s), 3.49(2H,m), 3.81(1H,m), 3.96(1H,m), 4.2-4.4(3H,m), 6.31(1H,s), 6.99(1H,m), 7.3-7.5(6H,m), 6.7-6.8(2H,m).
28		-	amo.	NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 2.14(3H,d), 2.64(3H,s), 6.32(1H,s), 7.00(1H,d), 7.3-7.5(6H,m), 7.69(2H,d).
29a		-	amo.	NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 1.26-1.35(2H,m), 1.86-1.90(1H,m), 2.40(1H,br), 2.63(3H,s), 2.92-3.12(2H,m), 3.65(1H,br), 3.84-3.91(3H,m), 4.65(1H,br), 6.33(1H,s), 6.96-6.99(1H,m), 7.22-7.27(1H,m), 7.34-7.38(4H,m), 7.44-7.47(1H,m), 7.68-7.71(2H,m).
29b		-	amo.	NMR: (CDCl <sub>3</sub> ); 1.25-1.36(6H,m), 1.65(2H,br), 2.63(3H,s), 3.04-3.23(2H,m), 3.80(1H,br), 3.92-3.96(1H,m), 4.17(2H,q), 4.65-4.69(1H,m), 6.33(1H,s), 6.97(1H,d), 7.22-7.27(1H,m), 7.32-7.37(4H,m), 7.44-7.47(1H,m), 7.68-7.70(2H,m).

また、表 1 2 に化学構造式を掲記する化合物は、前記実施例若しくは製造法に記載の方法とほぼ同様にして、又はそれらに当業者に自明の若干の変法を適用して、容易に製造することができる。

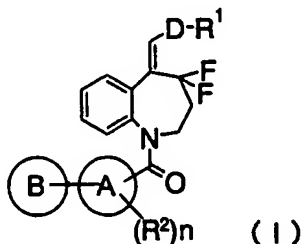
表 1 2



No.	R	A	No.	R	A	No.	R	A
1a	-Me		10a	-Me		19a	-Me	
1b	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH		10b	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH		19b	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	
2a	-Me		11a	-Me		20a	-Me	
2b	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH		11b	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH		20b	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	
3a	-Me		12a	-Me		21a	-Me	
3b	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH		12b	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH		21b	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	
4a	-Me		13a	-Me		22a	-Me	
4b	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH		13b	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH		22b	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	
5a	-Me		14a	-Me		23a	-Me	
5b	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH		14b	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH		23b	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	
6a	-Me		15a	-Me		24a	-Me	
6b	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH		15b	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH		24b	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	
7a	-Me		16a	-Me		25a	-Me	
7b	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH		16b	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH		25b	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	
8a	-Me		17a	-Me		26a	-Me	
8b	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH		17b	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH		26b	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	
9a	-Me		18a	-Me		27a	-Me	
9b	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH		18b	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH		27b	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	

## 請求の範囲

1. 下記一般式(1)で示される4, 4-ジフルオロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン誘導体又はその塩。



(上記式中の記号は、それぞれ以下の意味を有する。)

A環：5員ヘテロアリーレン基、

B環：置換可のアリール基又は5～6員ヘテロアリール基、

D：カルボニル基又は低級アルキレン基、

R¹：式NR³R⁴で示される基、-O-低級アルキル基又はOH、

R²：ハロゲン原子で置換可の低級アルキル基、-O-低級アルキル基、

-S-低級アルキル基又は-CO-低級アルキル基、

R³、R⁴：同一又は異なって、

- 1) 水素原子、
- 2) 低級アルキル基（該低級アルキル基はOH、保護可のアミノ基、保護可のモノ-低級アルキルアミノ基、ジ-低級アルキルアミノ基、低級アルキル基で置換可の5～7員飽和ヘテロ環基、5～6員ヘテロアリール基又はアリール基で置換されていてもよい）、
- 3) シクロアルキル基、
- 4) 低級アルキル基で置換可の5～7員飽和ヘテロ環基、
- 5) 5～6員ヘテロアリール基、
- 6) アリール基又は
- 7) 式NR³R⁴が一体となって置換可の5～7員含窒素ヘテロ環基（該5～7員含窒素ヘテロ環基はベンゼン環若しくは5～6員のヘテロアリール基と縮合してい

てもよい)、

(上記2)、4)、5)、7)に記載の該5～7員飽和ヘテロ環基、5～7員含窒素ヘテロ環基、及び5～6員ヘテロアリール基中、環状第2アミンを有する基は該アミンが保護されていてもよい)、

n : 0、1又は2)

2. A環がチアゾール環、イミダゾール環又はピラゾール環である請求の範囲1記載のベンゾアゼピン誘導体又はその塩。

3. A環がチアゾール環、イミダゾール環又はピラゾール環であり、R<sup>1</sup>が置換可のピペリジン環基又はピペラジン環基である請求の範囲1記載のベンゾアゼピン誘導体又はその塩。

4. 2-(4-{[4, 4-ジフルオロ-1-(4-メチル-2-フェニルチアゾール-5-カルボニル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-5-イリデン]アセチル}ピペラジン-1-イル)エタノール、(1-{[4, 4-ジフルオロ-1-(4-メチル-2-フェニルチアゾール-5-カルボニル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-5-イリデン]アセチル}-4-ピペリジル)メタノール、(1-{[4, 4-ジフルオロ-1-(4-メチル-2-フェニルチアゾール-5-カルボニル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-5-イリデン]アセチル}-4-ピペリジル)カルボン酸アミド、酢酸 N-(1-{[4, 4-ジフルオロ-1-(4-メチル-2-フェニルチアゾール-5-カルボニル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-5-イリデン]アセチル}ピペリジン-4-イリデン)ヒドラジド、3-(1-{[4, 4-ジフルオロ-1-(4-メチル-2-フェニルチアゾール-5-カルボニル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-5-イリデン]アセチル}-4-ピペリジル)プロピオン酸、4, 4-ジフルオロ-5-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-オキソエチリデン]-1-(1-フェニル-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-カルボニル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン、2-(4-{[4, 4-ジフルオロ-1-(1-フェニル-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-カルボニル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-5-イリデン]アセチル}ピペラジン-1-イル)エタノール、(4-{[4, 4-ジフルオロ-1-(1-フェニル-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-カルボニル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾア

ゼピン-5-イリデン]アセチル}ピペラジン-1-イル)酢酸アミド、4,4-ジフルオロ-1-(5-エチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボニル)-5-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-オキソエチリデン]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン、及び1-{[4,4-ジフルオロ-1-(1-フェニル-5-トリフルオロメチル-1H-イミダゾール-4-カルボニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-5-イリデン]アセチル}ピペラジン-4-オン、並びにこれらの塩。

5. 請求の範囲1記載の4,4-ジフルオロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン誘導体又はその塩と製薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物。

6. オキシトシン拮抗薬である請求の範囲5記載の医薬組成物。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/00916

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>6</sup> C07D401/14, 403/06, 405/06, 409/06, 413/06, 417/06, C07D417/14, A61K31/55

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>6</sup> C07D401/14, 403/06, 405/06, 409/06, 413/06, 417/06, C07D417/14, A61K31/55

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CA, REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 6-172317, A (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.), June 21, 1994 (21. 06. 94), Claims & WO, 94/04525, A1 & AU, 9345865, A & TW, 250481, A & US, 5498609, A & CN, 1090576, A & US, 5677299, A	1-6
A	JP, 6-92854, A (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.), April 5, 1994 (05. 04. 94), Claims & WO, 94/01113, A1 & AU, 9343569, A & EP, 602209, A1 & TW, 249201, A & CN, 1091288, A	1-6
A	JP, 6-211800, A (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.), August 2, 1994 (02. 08. 94), Claims & WO, 94/08582, A1 & AU, 9343569, A & EP, 602209, A1 & TW, 249201, A & CN, 1091288, A	1-6

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date  
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
May 26, 1998 (26. 05. 98)Date of mailing of the international search report  
June 2, 1998 (02. 06. 98)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/00916

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 8-301848, A (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.), November 19, 1996 (19. 11. 96), Claims & WO, 95/34540, A1 & AU, 9526293, A & EP, 765314, A1	1-6

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP98/00916

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl <sup>4</sup> C07D401/14, 403/06, 405/06, 409/06, 413/06, 417/06, C07D417/14, A61K31/55		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl <sup>4</sup> C07D401/14, 403/06, 405/06, 409/06, 413/06, 417/06, C07D417/14, A61K31/55		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CA, REGISTRY (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 6-172317, A (大塚製薬株式会社), 21. 6月. 1994 (21. 06. 94), 請求の範囲&WO, 94/045 25, A1&AU, 9345865, A&TW, 250481, A &US, 5498609, A&CN, 1090576, A&US, 5677299, A	1-6
A	JP, 6-92854, A (大塚製薬株式会社), 5. 4月. 19 94 (05. 04. 94), 請求の範囲&WO, 94/0111 3, A1&AU, 9343569, A&EP, 602209, A1 &TW, 249201, A&CN, 1091288, A	1-6
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 26. 05. 98	国際調査報告の発送日 02.06.98	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 富永 保 電話番号 03-3581-1101 内線 3454	4C 9159

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 6-211800, A (大塚製薬株式会社), 2. 8月. 1 994 (02. 08. 94), 請求の範囲&WO, 94/0858 2, A1&AU, 9343569, A&EP, 602209, A1 &TW, 249201, A&CN, 1091288, A	1-6
A	JP, 8-301848, A (大塚製薬株式会社), 19. 11 月. 1996 (19. 11. 96), 請求の範囲&WO, 95/3 4540, A1&AU, 9526293, A&EP, 76531 4, A1	1-6